

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

318

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 28 avril 1898, à 1 heure

Par BASILE SCRINI

Né à Beyrouth (Syrie), le 4 août 1869.

Ancien externe des hôpitaux de Paris.

DES

COLLYRES HUILEUX

LEURS AVANTAGES

SUR LES COLLYRES AQUEUX & LES POMMADES

(Travail du Laboratoire d'Ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu)

Président : M. PANAS, *professeur*.

Juges : MM. BUDIN, *professeur*.

BAR,
MENETRIER, } *agregés*.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

318

Année 1898

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 28 avril 1898, à 1 heure

Par BASILE SCRINI

Né à Beyrouth (Syrie), le 4 août 1869.
Ancien externe des hôpitaux de Paris.

DES

COLLYRES HUILEUX

LEURS AVANTAGES

SUR LES COLLYRES AQUEUX & LES POMMADES

(Travail du Laboratoire d'Ophthalmologie de l'Hôtel-Dieu)

Président : M. PANAS, professeur.

Juges : MM. BUDIN, professeur.

BAR,
MENETRIER, } *agregés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen..... M. BROUARDEL.
Professeurs..... MM.

Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	HUTINEL.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	TERRIER.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	LANDOUZY.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....	LABOULBÈNE.
	CHANTERMESSE.
Clinique médicale.....	POTAIN.
	JACCOUD.
Clinique des maladies des enfants.....	HAYEM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DIEULAFOY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GRANCHER.
Clinique des maladies nerveuses.....	FOURNIER.
Clinique chirurgicale.....	JOFFROY.
	RAYMOND.
Clinique ophtalmologique.....	DUPLAY.
Clinique des voies urinaires.....	LE DENTU.
Clinique d'accouchements.....	TILIAUX.
	BERGER.
	PANAS.
	GUYON.
	PINARD.
	BUDIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRÉ.	GILLES DELATOURETTE.	NELATON.	THOINOT.
BAR.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	POIRIER, Chef de travaux anatomiques.	VARNIER.
BROCA.	HEJM.	RETTERER.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RICARD.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	ROGER.	WIDAL.
Pierre DELBET.	MARFAN.		WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON ONCLE

G. EUMORFOPULO

OFFICIER DES ORDRES DE SAINT-STANISLAS ET DE SAINTE-ANNE DE RUSSIE
CHEVALIER DE L'ORDRE DU SAINT-SAUVEUR DE GRÈCE

En témoignage d'affectueuse et profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Depuis bien longtemps, mais surtout depuis les progrès de la bactériologie et le triomphe des idées pastoriennes, les collyrés à base d'alcaloïdes ont beaucoup exercé la sagacité des ophthalmologues. Il n'est personne qui ne connaisse, en effet, leur emploi malaisé et les difficultés de leur parfaite conservation.

Mon maître, le professeur Panas, frappé de leurs sérieux inconvénients fut l'un des premiers à substituer aux solutions aqueuses des sels d'alcaloïdes, les pommades à la vaseline. Souvent il avait observé ce fait important que des yeux opérés récemment de cataracte supportaient mal le contact des liquides instillés, à tel point que la contraction réflexe de l'orbiculaire des paupières était susceptible de provoquer la rupture de la cicatrice cornéenne encore faible et de compromettre ainsi gravement le succès de l'opération. En outre, les collyres insuffisamment aseptiques pouvaient encore déterminer des désordres graves et ce lui fut une raison de plus pour les abandonner.

Les pommades à la vaseline n'ayant pas répondu à tous les desiderata, M. Panas pensa qu'il pourrait y avoir un avantage réel à se servir des huiles végétales comme véhicule des alcaloïdes usités en ophthalmologie. Il voulut bien me conseiller de choisir cette étude comme sujet de ma thèse inaugurale et c'est sous son inspiration et sa bienveillante direction que je l'ai entreprise.

Qu'il me soit permis de remercier ici mon excellent maître de la confiance qu'il m'a témoignée en me donnant à étudier cette question, objet incessant de son intérêt. Toutes les marques de bienveillance qu'il n'a cessé de me prodiguer depuis bientôt huit ans m'ont vivement touché: je ne les oublierai jamais. L'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse vient encore ajouter à ma gratitude.

Je tiens à affirmer aussi la dette de reconnaissance que j'ai contractée envers M. le professeur Pinard qui ne s'est pas contenté d'être pour moi le maître éminent que l'on sait, mais qui a bien voulu m'honorer, j'ose le dire, de témoignages réellement amicaux. Cette dette est de celles dont on ne saurait jamais s'acquitter.

J'ai reçu également des marques de sympathie de M. le D^r Netter, professeur agrégé à la Faculté de médecine et de M. le D^r François Franck, professeur au Collège de France. Je les prie d'agréer mes bien vifs remerciements.

Je suis reconnaissant à mon excellent ami le D^r Hallot, ancien interne en pharmacie, du concours qu'il m'a prêté en préparant pour moi les collyres qui ont servi à mes expériences et au D^r Artault, ancien préparateur à la Faculté de médecine, qui m'a fourni des renseignements précieux.

PREMIÈRE PARTIE

DES COLLYRES AQUEUX.

On a beaucoup écrit, dans la seconde moitié de ce siècle, sur les collyres aqueux à base d'alcaloïdes. Mais il est permis de dire que ce sujet est encore à l'ordre du jour. Car aux reproches qu'on leur adressait, les découvertes modernes sont venues apporter encore un contingent sérieux sans qu'on ait vu surgir aucun moyen réellement efficace d'obvier à leurs inconvénients.

J'ai pensé qu'il ne serait pas sans intérêt de passer en revue ici les inconvénients des collyres, et de montrer les différents moyens proposés pour y remédier. Ce sera une sorte de critique des collyres aqueux, qui servira à mieux faire ressortir les avantages des nouveaux collyres huileux, objet de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

Inconvénients des collyres.

Les collyres à base d'alcaloïdes présentent de nombreux inconvénients que l'on peut classer en deux principaux groupes suivant qu'ils se rapportent : 1° à leur application; 2° à leur conservation.

§ 1. — Inconvénients relatifs à leur application.

Ils sont de deux ordres et concernent la nature même du collyre et l'action réflexe provoquée sur le sujet par son instillation.

A. — EMPLOI MALAISÉ DES COLLYRES AQUEUX. — Il est difficile d'appliquer et de faire surtout appliquer convenablement les collyres (1) et tout le monde est d'accord aujourd'hui sur les conséquences graves qui peuvent en découler. Voici du reste en quels termes s'exprime à ce sujet J. Sichel (2) : « On se sert le plus souvent de compte-gouttes en verre terminé en arrière par une vessie en caoutchouc et en avant par un goulot allongé, mince et presque pointu.

(1) V. STÖBER, Note sur l'usage des collyres. *Annales d'oculistique*, 1843, p. 34.

(2) J. SICHEL, Remarques pratiques sur l'abus de l'atropine comme collyre et sur un mode vicieux d'application des collyres en général. *Annales d'oculistique de Bruxelles*, 1868, p. 161.

De crainte de toucher l'œil avec cette pointe, on l'en éloigne beaucoup. Un véritable jet de liquide est lancé de loin par la pression de la vessie en caoutchouc entre la fente palpébrale le plus souvent près du grand angle et la tête étant inclinée en dedans.

« La plus grande partie du collyre sort ; ce qui reste s'accumule entre les paupières près du grand angle dans le lac lacrymal et autour des points lacrymaux. Là, au lieu d'exercer une action uniforme sur toute la surface oculaire antérieure, le liquide est pompé par les points lacrymaux et porté dans les fosses nasales d'où il peut couler directement dans l'œsophage ou par les narines sur les lèvres et dans la bouche. La partie qui de prime abord est projetée avec l'instrument au delà des paupières ou qui en sort immédiatement, coule le long du nez et peut s'introduire directement dans la bouche si l'on n'a soin de l'essuyer immédiatement. »

Ces quelques lignes édifient suffisamment sur les accidents qu'on a eu à déplorer, et sur les difficultés qu'offre l'instillation des collyres « surtout lorsque le malade est entouré de personnes peu intelligentes et à plus forte raison lorsqu'il est privé de toute assistance » (1).

B. — L'APPLICATION DES COLLYRES PROVOQUE UN LARMOIEMENT CONSIDÉRABLE. — L'impression désagréable produite sur la conjonctive oculaire par l'instillation des collyres amène un afflux considérable de larmes qui, loin de favoriser l'absorption du topique, l'entraîne plus facilement

(1) FANO, Les quatre principaux collyres usités dans le traitement des affections oculaires. *Revue de thérapeutique médico-chirurgicale*, 1874, p. 441.

hors du cul-de-sac conjonctival et le répand sur la face. « Aussi, lorsqu'on verse, écrit Réveil (1), quelques gouttes d'un liquide actif sur l'œil, on ne peut jamais dire quelle sera la quantité du principe actif qui sera absorbée puisqu'une partie du liquide est répandue au dehors ». Le médicament, suivant l'expression heureuse de Fano, « ne fait que passer sur la conjonctive et la cornée » (2).

D'après ces considérations, on saisit les raisons de l'incertitude sur la pénétration des collyres dans l'œil, des résultats négatifs si souvent observés et qu'on a portés à tort sur le compte de l'inefficacité des collyres employés.

C. — LES COLLYRES PROVOQUENT LE SPASME DE L'ORBICULAIRE. — Les gouttes de liquide froid en tombant dans le cul-de-sac conjonctival produisent une impression désagréable et provoquent le spasme de l'orbiculaire des paupières (3). Que ce spasme vienne à se produire chez un sujet récemment opéré de cataracte, alors que la cicatrice cornéenne est encore faible, et on assistera à des désordres graves, tels l'enclavement de l'iris, l'issue du vitré. C'est là un fait d'un grand intérêt sur lequel on n'a peut-être pas assez attiré l'attention des ophtalmologues et qui, observé par M. Panas à l'Hôtel-Dieu, a été pour lui une des raisons qui l'ont fait renoncer à l'usage des collyres.

(1) RÉVEIL, Des collyres secs gradués, *Bulletin gén. de thérapeutique*, 1863, p. 268.

(2) FANO, *loc. cit.*

(3) CHIBRET, De la suppression des collyres liquides. *Archives d'ophtalm.*, 1881, p. 302.

§ 2. — Inconvénients relatifs à leur conservation, ou altération des collyres.

« Tous ceux qui ont vu leurs hydrolats, leurs solutés se remplir tour à tour et spontanément, en quelque sorte, de flocons, de nuages plus ou moins compacts ; ceux qui ont assisté à ce phénomène curieux d'une eau, incolore d'abord, se transformant peu à peu, et quelquefois soudainement en un liquide coloré de teintes diverses ; ceux qui ont constaté combien sont particuliers et étranges les caractères que présentent, sous le microscope, ces différentes productions, contre lesquelles les filtrations les mieux faites ou les soins les plus minutieux demeurent sans effet ; ceux-là, dis-je, ne trouveront peut-être pas inutiles les efforts que j'ai tentés pour élucider une question qui intéresse tout à la fois la pratique et la science. »

Ainsi s'exprime H. Barnouvin dans le préambule de son intéressant travail intitulé *Organismes des hydrolats et des solutés*, faisant ressortir l'importance de la question de l'altération des collyres aqueux qui sont des solutés destinés à être appliqués sur l'œil.

Tous ont vu leurs collyres fraîchement préparés présenter au bout de quelques jours, même au bout de un jour, des filaments, des nuages et des flocons. Ces masses qui flottent à la surface du liquide ou se déposent au fond de la bouteille sont formées de champignons et de microbes ainsi que les recherches de Franke (1) et de Barnouvin (2) l'ont démontré.

(1) FRANKE, Ueber Infection und desinfection von augentropf wassern. *Arch. f. Ophth.*, Leipzig, 1894, p. 92.

(2) BARNOUVIN, *Organismes des hydrolats et des solutés*, Paris, 1896.

J'ai examiné de près le 10 mars 1897 quelques échantillons de collyres à la cocaïne, à l'atropine et à l'ésérine et je me suis efforcé de déterminer les microorganismes qu'ils renferment.

Certains de ces échantillons provenaient des solutions dont on se servait dans les salles de malades de la clinique. Les autres comprenaient des collyres conservés depuis des mois dans des flacons bouchés au bouchon de liège et enfermés dans une armoire du laboratoire d'ophtalmologie à l'Hôtel-Dieu. Ces flacons étaient fort rarement débouchés, quand il s'agissait seulement de remplir des flacons compte-gouttes pour les besoins de mes expériences.

Voici le résultat de mon observation :

a) *Collyre de chlorhydrate de cocaïne.* — Deux collyres de cocaïne, l'un à 2 0/0 préparé le 26 juin 1896 et l'autre à 2,24 0/0 du 26 novembre 1896, sont troubles et présentent des nuages au fond des flacons. Ces nuages ont la grosseur de grains de chènevis, tachés çà et là de points noirs et de plaques verdâtres. Au microscope, on reconnaît un enchevêtrement de mycélium pluri-cellulaire paraissant appartenir aux champignons du groupe des Mucédinés.

Ces deux solutionsensemencées sur agar ont donné des levûres et des oospora et sur la gélatine la pomme de terre et la carotte des levûres encore et du *penicillium glaucum*.

J'ai rencontré le *penicillium glaucum* même sur les bouchons de tous mes flacons. Rien d'étonnant à cela, car on sait que cette espèce de moisissure s'observe sur un très grand nombre d'objets exposés à l'air humide et c'est elle

qui les recouvre de cette couche plus ou moins épaisse d'un vert bleuâtre caractéristique (1).

b) *Collyre de salicylate d'atropine*. — Cette observation se rapporte à deux solutions d'atropine, l'une au centième datant du 30 juin 1896 et l'autre à 1,50 0/0 du 26 novembre 1896. Elles sont troubles, louches et renferment au fond de la bouteille des masses grisâtres de forme irrégulière, agglomérées et grosses comme un pois avec des petits points noirs.

À l'examen microscopique, j'observais des filaments mycéliens, enchevêtrés, présentant de nombreuses branches sexuées, indiquant la formation d'œufs et qui appartenaient au genre *mucor* ; et des spores arrondies, en chapelets, à l'extrémité de certains filaments rappelant le *penicillium glaucum*.

Lesensemencements ont donné : 1° sur agar une longue trainée, ressemblant à celle du coli-bacille et que j'ai reconnue au microscope être le *bacterium termo* ; 2° sur gélatine, du staphylocoque ; et 3° sur carotte et pomme de terre, des *levûres* ou formes levûres et le *penicillium glaucum*.

c) *Collyre de salicylate d'ésérine*. — Les solutions d'ésérine à 1 0/0 préparées le 30 juin 1896 et à 1,50 0/0 faites le 26 décembre 1896 présentent une coloration rouge foncé permettant à peine de voir au travers et renferment des flocons blancs sphériques.

Le microscope décèle la présence du *penicillium glaucum*. Mais lesensemencements sur agar donnent le *bacillus sub-*

(1) BAILLON, *Traité de botanique médicale cryptogamique*, Paris, 1889, p. 244.

tilis, le *staphylococcus pyogenes aureus* et le *staphylococcus pyogenes albus*, sur carotte et pomme de terre, le *penicillium glaucum* des oospores et l'*acrostalagmus cinnabarinus*.

Toutes les solutions des salles sont bien moins troubles, présentant moins de filaments et de flocons. Elles ont cependant produit les mêmes cultures que les échantillons précédents.

Il est intéressant de remarquer après ces observations, que les collyres « peuvent donner asile à des organismes fort différents » (1) et qu'ils peuvent acquérir ainsi des propriétés septiques susceptibles dans certains cas de déterminer des désordres graves.

Par là semblent justifiées les accusations portées contre les collyres d'être la cause de ces irritations avec hyperhémie de la conjonctive observées maintes fois à la suite des instillations d'atropine et d'ésérine. Abadie (2) considère comme « parfaitement démontré que les accidents attribués à l'atropine sont uniquement dus aux microorganismes qui se développent dans toutes les solutions renfermant des alcaloïdes végétaux, aussi bien la daturine que l'atropine ». Krœmer (3), Boitto (4) et Siméon Snell (5) partagent cette manière de voir.

(1) BARNOUVIN, *Organismes des hydrolats et des solutés*, 1896, p. 88.

(2) ABADIE, *Maladies des yeux*, 1884, vol. I, p. 453.

(3) KRÖMER, Des solutions antiseptiques d'atropine et d'ésérine. *Corr. Blatt f. Schweiz. Aerzte*, 1881.

(4) BOITTO DE PORTO-ALEGRE, Quelques considérations sur l'action de l'atropine et de l'ésérine sur la conjonctive oculaire. *Union médicale*, 1^{er} juil. 1886, p. 3.

(5) SIMÉON SNELL, *Ophthalmic Review*, vol. I, p. 340.

Collins (1) attribue au contraire cette irritation à la mise en liberté d'un acide que renfermerait le sel. Lawson (2) ne paraît pas satisfait de cette explication : il incline à penser que s'il faut incriminer ces productions parasitaires des collyres, dans certains cas, il faut aussi tenir compte des prédispositions particulières des sujets, de l'idiosyncrasie. Vignes (3), du reste, se rallie à cette dernière interprétation. « Fraichement préparés, dit-il, les collyres peuvent être utilisés sans crainte d'infection dans les interventions opératoires et les traumatismes ; on peut également prolonger fort longtemps leurs applications locales, tant la tolérance de la conjonctive est grande à l'égard de ces topiques. C'est ainsi que le sulfate d'atropine dissous dans de l'eau distillée récemment bouillie et contenant du sublimé dans la proportion de 1 pour 5000 peut être instillé des semaines durant sans qu'il s'ensuive d'irritation conjonctivale. Lorsque, au contraire, on use des collyres altérés, rapidement la muqueuse s'injecte, se tuméfie et prend un aspect velvétique pathognomonique ; en même temps ses sécrétions s'exagèrent et elle devient le siège de cuissons douloureuses que renouvelle et augmente chaque instillation ; avec les collyres stérilisés, si nous exceptons les idiosyncrasies, fort rares du reste, nous n'observons jamais de réaction conjonctivale. » A côté de cet inconvénient de provoquer des conjonctivites intenses, les collyres non aseptiques peuvent en présenter d'autres plus graves

(1) COLLINS, Atropine-irritation. *Royal London Opht. Hosp. Reports*, 1888, p. 173.

(2) LAWSON, *Royal London Opht. Hosp. Reports*, vol. VI, 1871, p. 420.

(3) VIGNES, *Soc. d'opht. de Paris*, séance du 7 février 1893.

encore. N'ont-ils pas donné naissance, à la suite d'opérations ou de blessures, à des iritis, à des infections retardant ainsi la cicatrisation des plaies? Ces accidents, que beaucoup considèrent comme exceptionnels, ont spécialement préoccupé de Wecker (1) qui a poussé la prudence jusqu'à conseiller l'abstention de toute application de collyres dans les cas de plaies et d'opérations de la cataracte. Dans son argumentation contre les méfaits des collyres septiques, il a précisé les cas où ces accidents se rencontrent. « Vous m'objecterez sans doute, dit-il, que l'emploi routinier des collyres depuis que l'ophtalmologie existe, prouve bien qu'un défaut d'asepsie des liquides introduits dans le sac conjonctival, ne doit guère présenter d'inconvénients sérieux.

« Je suis prêt à reconnaître le bien fondé de cet argument pour ce qui concerne les malades dont le revêtement épithélial du globe oculaire et la surface conjonctivale n'ont pas été lésés, mais par contre j'insiste sur la nocuité incontestée des instillations de collyres non rigoureusement aseptiques, chaque fois que cette intégrité du revêtement épithélial n'est pas maintenue, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit de plaies du globe oculaire et d'ulcérations de la cornée ou de la surface conjonctivale en comprenant ici encore les cicatrices mal consolidées que je désigne à cause de leur aptitude à livrer passage aux microorganismes, sous le nom de cicatrices à migration.

L'opération de la cataracte, en particulier, ainsi que toutes celles qui ouvrent le globe oculaire, nous ont déjà donné

(1) DE WECKER, De la suppression partielle des collyres. *XIII^e Congrès de la Soc. franç. d'opht.*, 1894.

la confirmation expérimentale que l'on agit sagement en s'abstenant autant que possible de toute instillation. »

Quelques auteurs (Gubler, Hirschberg, Hohl et Bourdon) ont vu encore dans ces végétations des collyres une cause d'*altération chimique*, soit que les solutions se comportent comme de véritables milieux de culture, soit que sur les flocons formés viennent se déposer des cristaux de l'alcaloïde et que le titre de la solution se trouve ainsi modifié (1).

Des essais faits par Barnouvin (2) sur cette question, il résulte « que certains alcaloïdes sont beaucoup plus propres que d'autres au développement des organismes microscopiques à l'égard desquels ils se conduisent ainsi comme de vrais principes nourriciers ».

Mais l'air, la lumière et la chaleur jouent aussi un rôle dans l'altération des collyres. L'on sait très bien que l'ésérine, en particulier, et ses sels donnent, lorsqu'on les dissout dans l'eau, des solutions qui sont vite colorées en rouge. Cette coloration d'abord d'un rose tendre et qui ne tarde pas à passer au rouge cramoisi, est due à la formation d'une substance nommée par Duquesnel (3) rubrésérine et qui est un produit d'oxydation irritant pour l'œil. Les teintes par lesquelles passent les solutions pour arriver au rouge foncé sont graduelles et subordonnées aux trois facteurs connus : l'air, la lumière et la chaleur.

Une solution fraîchement préparée à froid avec de l'eau

(1) VIGNES, *loc. cit.*

(2) BARNOUVIN, *loc. cit.*

(3) DUQUESNEL, Sur le bromhydrate d'ésérine. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1875, p. 48.

bouillie, stérilisée et conservée soigneusement à l'abri de l'air et de la lumière met pour rougir beaucoup plus de temps qu'une solution préparée et abandonnée dans les conditions ordinaires. Elle garde une teinte rose tendre pendant des semaines et des mois. Les autres solutions, au contraire, faites à chaud et laissées dans une armoire prennent la coloration rouge foncée au bout de trois à quatre jours en passant par des teintes diverses de plus en plus foncées.

Les solutions ainsi altérées produisent de l'irritation sur la conjonctive oculo-palpébrale. L'importance d'employer des solutions incolores, ne renfermant pas de rubrésérine n'échappe à personne mais c'est un résultat malheureusement impossible à obtenir même lorsqu'elles sont récentes et soigneusement tenues à l'abri des causes d'altération que je viens de signaler. Duquesnel cependant recommande l'addition de quelques gouttes de glycérine pour éviter l'oxydation. Mon observation personnelle me permet de dire que ce moyen ne la prévient pas ; il la retarde seulement de quelques heures.

A un moment, on avait pensé (Duquesnel (1) et Galezowski) (2) que sous l'influence de cette oxydation, les solutions d'ésérine perdaient leur propriété myotique ; on s'est vite aperçu qu'il n'en était rien. Galezowski (3) dit avoir conservé pendant plus de huit ans des solutions d'ésé-

(1) ANDOUARD, *Eléments de pharmacie*, p. 351.

(2) GALEZOWSKI, De l'action de l'ésérine et de la pilocarpine sur l'œil. *Rec. d'Ophth.*, 1879, p. 155.

(3) GALEZOWSKI, De l'action comparative de l'ésérine et de la pilocarpine dans les affections oculaires. *Rec. d'Ophth.*, 1883, p. 267.

rine qui, instillées au bout de ce temps ont toujours produit le myosis.

J'ai, moi-même, en juillet et décembre 1897, soumis à l'épreuve une solution de salicylate d'ésérine à 1 0/0 datant du mois de juin 1896 et j'ai pu constater que malgré son altération elle conservait encore sa propriété myotique mais elle était devenue très irritante. La rougeur et l'injection vasculaire de la conjonctive causées par elle étaient accentuées.

Les solutions d'atropine paraissent aussi s'altérer à la longue : elles acquièrent une teinte jaunâtre. De quelle nature est cette altération et modifie-t-elle les propriétés actives de la solution ? c'est une question qui n'a pas encore été approfondie.

CHAPITRE II

Moyens proposés pour remédier aux inconvénients des collyres aqueux.

C'est une des pages les plus intéressantes de l'histoire des collyres aqueux.

Comme toutes choses en médecine, les collyres aqueux ont subi les influences des idées en cours et on peut reconnaître dans les phases qu'ils ont traversées deux périodes bien distinctes et de durée inégale. La première remonte bien loin, mais c'est particulièrement vers le milieu de ce siècle qu'on s'est sérieusement ému des inconvénients des collyres ; cette période s'arrête à l'époque Pastorienne, si féconde, si brillante, et qui nous ouvre une ère nouvelle. La seconde n'a pas encore vingt ans : elle est un véritable entraînement en faveur de l'antisepsie et de l'asepsie.

§ 1. - Des moyens de remédier aux inconvénients relatifs à l'application des collyres.

Les premiers inconvénients des collyres que les ophthalmologues ont cherché à éviter sont ceux qui se rapportent à leur application. Leur attention ne s'était pas encore arrêtée sur la question de conservation des collyres.

Stœber paraît être l'un des premiers qui ait reconnu défectueux le procédé d'instillation des collyres aqueux

et ait préconisé à leur place les pommades dont l'application est plus facile. « Quelques auteurs, dit-il, prétendent que les pommades ne conviennent que dans les affections des paupières et par les maladies du globe de l'œil doivent être traitées plutôt par des collyres liquides. Mais quand on voit combien il est difficile de faire appliquer convenablement ces derniers et avec quelle facilité, au contraire, le public se sert des pommades, on cherche naturellement à employer celles-ci toutes les fois que cela peut se faire. C'est ce qui a lieu selon moi dans la majeure partie des cas. La pommade étendue dans la fente palpébrale s'y liquéfie par la chaleur de la peau et se porte sur la surface de l'œil » (1). Après lui, Debout (2), dans un article intéressant, conseille aussi les pommades en faisant valoir cet autre avantage, celui de favoriser le contact prolongé du médicament avec la surface oculaire.

Mais, à ce moment on employait pour la préparation des pommades l'axonge, le beurre, le cérat, etc. Ces corps gras ne sont pas à l'abri de tout reproche, loin de là ; on sait leur rapide et facile altération et la production, par leur décomposition, de principes irritants. Bien plus, on s'était demandé, Demarquay (3) entre autres, sous quel état ces graisses renfermaient la base et si ce mode d'application pouvait favoriser l'action de la substance médicamenteuse. C'est là, en effet, une question majeure et sur

(1) STOEGER, *loc. cit.*

(2) DEBOUT, Du glycérolé d'amidon comme excipient des pommades et spécialement des préparations destinées au traitement des maladies des yeux. *Bulletin gén. de thérap.*, 1862, p. 49.

(3) DEMARQUAY, *De la glycérine et de ses applications à la chirurgie et à la médecine*, Paris, 1863.

laquelle je reviendrai lorsque je parlerai des pommades à la vaseline.

Plus tard malgré la proposition de Deschamps (1) de benzoïner l'axonge pour prévenir sa rancidité, les oculistes se sont emparés de la glycérine dès qu'on l'eût introduite en thérapeutique. On l'employa en nature sous forme de collyre, on l'employa associée à l'amidon sous forme de glycérolés. Taylor, Bowman, Dallas, Foucher, Debout, Demarquay vantèrent ses avantages. Græffe aussi s'en servit sous une forme à laquelle il donna le nom d'excipient de Simon, pharmacien de Berlin, bien que ce fût là une préparation toute française (2).

La glycérine eut un tel succès que « l'engouement, écrivit Deschamps, était considérable en 1856 ; en 1863 il est encore à peu près le même au moins pour certains praticiens » et il ajoutait avec raison : « qu'elle soit à la mode, cela se conçoit, mais qu'elle y reste toujours cela est douteux. » Elle devait, en effet, être délaissée car, si elle présente de sérieux avantages sur l'axonge elle a aussi sa part d'inconvénients. Outre que la glycérine pure ne possède pas la propriété de dissoudre tous les agents médicamenteux et que ceux-ci ne sont qu'incorporés dans les glycérolés elle joint à ces inconvénients celui de provoquer de la cuisson avec irritation de la conjonctive.

A peine parvenaient-ils à remplir quelques-uns des desiderata que les ophtalmologues se heurtaient à d'autres difficultés non moins sérieuses. C'est ainsi qu'on

(1) DESCHAMPS, De la glycérine au point de vue de la pharmacologie et de la thérapeutique. *Bull. gén. de therap.*, 1863, p. 352.

(2) CAP et GAROT, *Journal de pharmacie*, 3^e série, t. XXVI et XXIX.

rejeta les collyres de Streatfeild (1) et les collyres gradués de Leperdriel conseillés par Réveil (2). Ces papiers imprégnés de solutions médicamenteuses titrées, placés lorsqu'ils sont desséchés dans le cul-de-sac conjonctival ou sur la sclérotique favorisent, il est vrai, le contact prolongé du principe actif avec l'œil, mais il est incontestable que leur dosage n'est pas constant et que le larmolement, le spasme de l'orbiculaire et l'irritation sont beaucoup plus accentués qu'avec les collyres ou les pommades. Cela se comprend ; le petit carré de papier ne fait-il pas l'office d'un corps étranger ?

Il en est de même du procédé de Hart préconisé par Streatfeild (3) qui substitue la gélatine au papier.

Je ne parlerai que pour mémoire de la proposition de Homberger (4) consistant à déposer des paillettes de sel d'atropine, par exemple, dans le cul-de-sac conjonctival au lieu de faire des instillations répétées et celles de Fano (5), de baigner l'œil dans une œillère contenant le collyre.

J'arrive maintenant au moment où Lawson Donders, Adler, Seely (6), Emil Emmert (7) à l'étranger et Gale-

(1) STREATFEILD, On the use of atropine paper. *The Royal London Opt. Hosp. Reports*, January, 1862, p. 340.

(2) RÉVEIL, *loc. cit.*

(3) STREATFEILD, Sur un nouveau collyre sec la gélatine médicamenteuse. *Bull. gén. de therap.*, 1864, p. 178.

(4) HOMBERGER, *American journal of Ophthalm.*, 1865.

(5) FANO, *loc. cit.*

(6) SEELY, Vaseline as a vehicle for eye salves. *The Cincinnati Lancet clinic*, sept. 1878, p. 172.

(7) EMMERT, Vaseline als salbens constituens. *Corr. bl. f. schweiz Aertz*, 1878, p. 532.

zowski (1) en France, introduisirent la vaseline en ophthalmologie. Sa supériorité sur toute la série des corps gras employés comme véhicule des pommades est indéniable. Mais ce furent MM. Chibret (2) et Panas (3) surtout, qui ont bien mis en lumière ses avantages : facilité d'application, absence du spasme de l'orbiculaire et du larmolement ; action prolongée et intensive du médicament.

C'est là un mode d'application du médicament qu'on substitue efficacement aux collyres lorsqu'il s'agit d'éviter les inconvénients afférents à leur application. Mais le problème de la conservation et de l'asepsie des topiques oculaires ne restait pas moins entier.

Il ne peut, en effet, être question de remplacer les collyres par les glycérolés. On sait le développement qu'acquièrent sur la gélose additionnée de glycérine certaines bactéries, celle de la tuberculose en particulier (4). « La glycérine, dit Manquat (5), dans son *Traité de thérapeutique*, entrave le développement de la plupart des microbes, mais ne les détruit pas ; elle les conserve prêts à reprendre leur puissance germinative s'ils sont transportés dans un milieu favorable. Elle favorise même le développement de quelques-uns, celui du bacille tuberculeux

(1) GALEZOWSKI, Vaseline pour les pommades oculaires. *Rec. d'ophthalm.*, 1877, p. 362.

(2) CHIBRET, *loc. cit.*

(3) PANAS, *Leçons orales*, 1882.

(4) NOCARD et ROUX, Sur la culture du bacille de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, p. 20.

(5) MANQUAT, *Traité élémentaire de thérapeutique de nature médicale*, etc., Paris, 1895, p. 639.

(Bouchard), grâce à cette inaptitude à la fermentation, elle est inaltérable. »

J'ai fait moi-même des expériences à ce sujet : j'ai porté dans des tubes d'agar et de gélatine une goutte de glycérine pure et neutre des pharmacies avec tous les soins désirables et j'ai obtenu au bout de deux jours quelquefois de trois jours, des cultures de bactéries et de levûres.

La gélatine ne peut servir de véhicule sous quelque forme que ce soit : elle est un des milieux de culture les plus favorables et les plus répandus.

La vaseline pas davantage ; car si elle n'est pas un bon milieu de culture, elle renferme des bactéries qui, portés sur des milieux nutritifs favorables, se développent facilement. C'est ainsi que pour me rendre compte de ce fait j'aiensemencé, à plusieurs reprises et à des époques différentes, sur agar et sur gélatine, des pommades à la vaseline d'ésérine et d'atropine venant des salles de malades et de la salle d'opération de la clinique ophthalmologique de l'Hôtel-Dieu ; toutes ont donné des cultures de bactéries et de champignons. Deux fois seulement, la pommade à l'ésérine n'avait pas cultivé, mais pour toutes les autres, l'ensemencement a démontré la présence de staphylocoques et de champignons inférieurs. En outre, la vaseline contient à l'état de suspension les agents médicamenteux comme la plupart des corps gras et les glycérolés. A la manière de toutes les pommades, celles à la vaseline manquent d'homogénéité et par celà même le dosage de leur application est peu rigoureux.

De plus, la vaseline, comme l'ont observé de nombreux praticiens (Tenneson, Fournier), renferme toujours des

traces d'acides provenant de l'épuration qui provoquent une irritation de la peau presque eczémateuse.

Voici ce que, en 1869, dans un article intitulé *Compte rendu de la clinique* du D^r Wecker, on écrivait dans les *Annales d'oculistique* à propos des pommades en général et qui peut parfaitement, sinon mieux, s'appliquer à celles à la vaseline: « Il n'est pas de praticien qui ne déplore journellement les ennuis se rattachant à l'usage des pommades destinées à être introduites entre les paupières.

Tantôt prescrites avec tout le soin et la minutie désirables, elle a été mal préparée par un pharmacien négligent, elle est inhomogène, on y sent des grains quand on la presse entre les doigts et telle partie est trop riche en matière active, tandis que telle autre en est presque absolument dépourvue. Tantôt le client a laissé ouvert et exposé à l'air et à la poussière le pot la renfermant, et celui-ci a fini par contenir autant de matières étrangères que de la pommade prescrite ; tantôt enfin, les malades se servant du doigt pour la prélever, la déposent maladroitement au bord des paupières où les cils l'arrêtent au passage. »

J'ajouterai que la vaseline sous l'influence de la chaleur, d'une température moyennement élevée, devient liquide « pour couler lorsqu'on renverse le pot » (1), le défaut d'homogénéité est donc encore augmenté.

Je ne dirai qu'un mot au sujet des collyres secs de Streatfeild et de Leperdriel. Ils ne sont pas seulement non aseptiques, ils sont septiques. Qu'il me suffise de rappeler, pour édifier ceux qui ne le seraient pas, sur la quantité

(1) CHIRRET, *loc. cit.*

de poussières et de germes qui s'y déposent, que le papier une fois trempé dans la solution médicamenteuse est desséché à l'air.

§ 2. — Conservation des collyres.

Il restait aux ophthalmologues à appliquer aux collyres les méthodes nées des récents progrès de la science, je veux parler de l'antisepsie et de l'asepsie. C'est vers elles que se sont concentrés tous les efforts dans ces vingt dernières années.

On peut réunir comme l'a fait Pergens (1) dans son article « De l'emploi des collyres septiques » sous quatre types distincts les procédés de stérilisation tour à tour préconisés et délaissés, procédés qui sont la conséquence directe des mémorables découvertes de Pasteur. Dans le premier type il cite la stérilisation par la chaleur ; au second, il range la stérilisation par addition d'antiseptiques ; la combinaison de ces deux modes de stérilisation forme le troisième et enfin la substitution de sels renfermant des acides antiseptiques aux sels jusque-là employés réalise le quatrième et dernier type.

Birnbacher (2), Strosheim (3), Boucheron (4), Armai-

(1) PERGENS, De l'emploi des collyres aseptiques. *Ann. d'oculistique*, 1891, p. 417.

(2) BIRNBACHER (de Grætz), Ueber die Anwendung der Sterilisation durch hitze auf die oculitische asepsis. *Centralblatt für praktische Augenheilkunde. Aug.* 1885.

(3) STROSCHHEIM, *Albrecht von Græfe's Archiv. für Ophthalm.*, t. XXXVII, 1892.

(4) BOUCHERON, *Soc. d'opht. de Paris*. Séance du 7 février 1893.

gnac (1), Parinaud (2) et d'autres sont les défenseurs de la stérilisation par la chaleur. Ils ont imaginé chacun un moyen de mettre en pratique cette méthode : les uns en recommandant de conserver dans des éprouvettes les collyres que l'on porterait à l'ébullition et dans lesquelles on puiserait avec des compte-gouttes en verre flambés ; les autres en faisant construire des flacons compte-gouttes spéciaux ; d'autres encore en recommandant de faire bouillir le collyre avant chaque instillation dans une cuillère d'argent ou de ruoltz et de remettre le collyre dans le flacon pour s'en servir.

En théorie ces différents procédés sont engageants ; en pratique ils sont incommodes et difficiles à appliquer aussi bien dans la clientèle privée que dans les cliniques. Il y a perte de temps par toutes ces manipulations et l'ébullition n'est pas sans présenter de sérieux inconvénients : souvent répétée elle modifie par l'évaporation le titre de la solution et va même jusqu'à l'altérer (3).

La stérilisation par les antiseptiques avait paru à Roubinsky (4), Krømer (5), Saltter (6), Schweinitz (7) de Philadelphie, à Valude (8) et à Franke (9) surtout, le moyen le

(1) ARMAIGNAC, *Congrès franc. d'opht.*, 12^e sess., Paris, 7 au 10 mai 1894.

(2) PARINAUD, *Id.*

(3) PAGNINI, *Soc. italienne d'opht.*, Venise, 26 et 29 août 1893.

(4) ROUBINSKY, De l'emploi des collyres antiseptiques d'atropine et d'ésérine. *Wratchebny Wedonosty*, 29 mai 1882.

(5) KRØMER, *loc. cit.*

(6) SATTLER, Note sur l'usage de la cocaïne dans les solutions faibles de sublimé. *Annali di Ottalmologia*, 1888, p. 531.

(7) TRUC et VALUDE, *Eléments d'opht.*, 1896, t. II, p. 428.

(8) VALUDE, Un nouvel antiseptique, l'aldéhyde formique. *Ann. d'ocul.*, 1893, p. 49.

(9) FRANKE, *loc. cit.*

plus rationnel et le plus efficace, mais ils avaient compté sans les inconvénients que cette méthode cachait sous les plus belles espérances. Ils employèrent comme tant d'autres l'acide borique à 4 0/0 ; l'acide phénique à 1 0/0 le sublimé à 1 pour 1000, 1 pour 5000, 1 pour 10.000 ; le tri-crésol à 1 pour 1000 et l'aldéhyde phormique à 1 pour 2000.

De tous ces antiseptiques, les uns ne sont pas efficaces à la dose maxima de solubilité, les autres tels que l'acide phénique (1) et le sublimé provoquent de l'irritation s'ils ne décomposent pas même l'alcaloïde avec lequel ils se trouvent en présence. « En étudiant, écrit Pergens (2), les réactions des trois alcaloïdes les plus employées en ophthalmologie (la cocaïne, l'atropine, l'ésérine), l'on trouve que tous les trois forment un précipité avec le sublimé. Ce précipité se forme lentement et progressivement à froid, plus rapidement à chaud. » Et il ajoute plus loin : « Il est clair que les solutions avec addition de sublimé dans les limites indiquées (1 p. 5000) ne sont pas antiseptiques. » Vignes partage cet avis qu'il a du reste exprimé à la séance du 7 février 1893 de la Société d'ophthalmologie de Paris, « Les solutions stérilisées comme je viens de le dire (eau bouillie contenant du sublimé à 1/5000) n'offrent pas encore toute sécurité. Des germes peuvent être portés dans le liquide soit par les instruments destinés à l'appliquer soit par l'air ambiant pendant le temps nécessaire à l'instillation où le flacon reste débouché. Or la présence d'une petite quantité d'acide borique et même de sublimé n'est pas une garantie suffisante contre leur destruction. On sait,

(1) FRANKE, *loc. cit.*

(2) PERGENS, *loc. cit.*

en effet, que l'eau sublimée, à 1 p. 5000, arrête le développement des germes mais ne les tue pas. »

N'ayant pas obtenu de résultats positifs avec ce procédé de stérilisation, les ophthalmologues en ont cherché de meilleurs dans la combinaison de la chaleur et de l'addition d'un antiseptique aux solutions. On connaît assez tout ce que chacun de ces procédés a de défectueux pour qu'il soit facile de prévoir que même combinés ils ne peuvent réaliser le collyre aseptique.

« Quant à croire, disait Haltenhoff en 1894, au XII^e congrès de la Société d'ophthalmologie, que les salicylates (1) myosiques ou mydriatiques sont moins facilement envahis par les moisissures et microbes que les autres sels qui entrent dans la composition de nos collyres c'est une erreur ; il s'agit d'un trompe-mot et pareille erreur a été déjà commise pour les borates d'atropine et d'ésérine, etc. ».

La synthèse chimique des alcaloïdes avec des acides antiseptiques (2) est donc un mauvais procédé aussi. J'ajouterai que les santونات (3) et les benzoates (4) restent dans la même catégorie.

Un hydrolat, l'eau de laurier-cerise, employé si fréquemment par les ophthalmologues, Chevallereau (5) et Gallippe (6) comme adjuvant dans les collyres, les conserve-

(1) TICHBORNE, Le salicylate d'atropine. *Journ. de pharm. et de chimie*, 1879, XXIX, p. 439.

(2) PERGENS, *loc. cit.*

(3) BOMBELON, *Pharm. Rundschau*, 1886, p. 112.

(4) PARINAUD, *Soc. fr. d'ophth.*, Séances du 7 au 10 mai 1897.

(5) CHEVALLEREAU, *France. méd.*, 1879, p. 708.

(6) GALEZOWSKI, *loc. cit.*

rait sans leur donner des propriétés irritantes. Mais, elle aussi, présente au bout de quelque temps des micro-organismes et il faudrait pour la sécurité, que les pharmaciens la renouvellent souvent, ce qu'il est malheureusement impossible d'attendre d'eux.

Un moyen qui, au point de vue scientifique, donne des résultats excellents pour la conservation des collyres consiste dans la mise en ampoule de ces derniers (Chevrier, Darier). Au point de vue pratique toutefois ces ampoules sont passibles de divers reproches et c'est pourquoi leur usage ne s'est pas répandu. Cherté des collyres surtout pour les cliniques et les services hospitaliers une ampoule ne pouvant servir qu'à un seul malade et pour une seule fois ; écoulement parfois difficile des liquides et inconvénients du bris du verre et pour le malade et pour le médecin.

Cette méthode de conservation des liquides dans les ampoules procède de la méthode elle-même avec laquelle Pasteur gardait ses liquides dans un état d'asepsie parfaite.

Il est d'un usage courant de se servir à l'Institut Pasteur d'un flacon muni de deux tubulures dont l'une qui sert à le remplir est fermé par un tampon d'ouate et l'autre qui sert à l'écoulement se termine en pointe effilée. Ce flacon est soumis à l'autoclave à la température voulue.

Ce principe a été introduit en ophtalmologie pour la conservation des collyres (Raymond de Turin, Landolt et Péchin de Paris) avec des variantes dans la forme des réipients mais qui n'en laissent pas moins le principe dans toute son intégralité. Evidemment, c'est à l'heure actuelle

le meilleur moyen de conservation des collyres et en général des liquides qui servent au lavage de l'œil. Mais il y a des difficultés d'ordre technique qui me paraissent être un obstacle à l'usage de ces récipients dans la clientèle privée. De plus les liquides portés ainsi à l'autoclave à une haute température ne subissent-ils pas des modifications chimiques qui altèrent leurs propriétés actives ? c'est un point à élucider et sur lequel je fais des réserves sans toutefois laisser à ces collyres ainsi stérilisés le pas sur les collyres huileux.

J'en ai fini avec cette longue revue sur les collyres. Peut-être sera-t-on tenté de me reprocher de m'être trop étendu sur cette première partie de mon travail. Ayant entrepris toutefois de montrer les inconvénients des collyres aqueux, j'ai tenu à faire ressortir l'insuffisance et l'infidélité des moyens généralement proposés contre eux, pensant ainsi faire mieux apprécier les avantages des collyres huileux qu'à l'instigation de M. le professeur Panas, je propose aujourd'hui.

DEUXIÈME PARTIE

DES COLLYRES HUILEUX.

Aperçu historique.

De toute antiquité, les huiles ont été employées en médecine avec ou sans addition d'un autre corps gras, comme composants des cérats, des pommades, et comme véhicule des huiles dites médicinales (1).

Les Grecs et les Romains s'en servaient aussi avec le miel d'Attique, la bile etc., etc., pour la confection, alors compliquée, des collyres qu'ils appelaient humides sans demander à l'huile une autre action que celle de donner une consistance molle, liquide aux topiques oculaires (2).

Là, se bornaient les applications des huiles aux maladies des yeux. Il faut arriver à notre époque, dans ces trente dernières années, pour trouver quelques essais isolés de la substitution des huiles à l'eau aux hydrolats,

(1) J. DE RENON, *Les œuvres pharmaceutiques*, 1637, p. 403, 405 et 663.

(2) ORIBASE, *Des collyres*, t. II, p. 437, tiré d'ANTYLUS, 4^{er} livre, *Des moyens de traitement externe*. « Αἱ δὲ ὑγραὶ λεγόμεναι χρήσιμοι μὲν εἰσι πρὸς τὴν ἀμβλυωπίας καὶ πρὸς ἀρχομένας ὑποχύσεις · σκευάζονται δὲ διὰ μέλιτος Ἀττικοῦ καὶ ὀπωβαλσάμου καὶ χολῆς, μάλιστα μὲν υαίνης · εἰ δὲ μή, ἐχιδνῆς, ἢ ἀετοῦ, ἢ γυπὸς, ἢ πέρδικος, ἢ ἀλεκτοριδίων λευκῶν ἢ κορακίνων τῶν ἐχθύων Ἐνίοτε δὲ καὶ μαράθρου χίλον λαμβάνουσιν ἢ « ἔλαιον » τὸ διὰ παλαιότητα ἥδη λεπτόν καὶ λευμένον ἢ ὅπῃ Κυρυναϊκόν. κ.τ.λ. . . ».

à la glycérine et même à la vaseline. A des médecins anglais et américains surtout appartient cette initiative qui n'a du reste pas trouvé d'écho en France, ni dans les autres pays.

Sans m'arrêter à la proposition de Keller (1) d'adopter l'huile de ricin mélangée à un peu de cire comme excipient des pommades, ni à l'application de l'huile phosphorée préconisée par Gioppi de Padoue (2) pour la guérison de la cataracte, les premiers essais datent de 1873. C'est à cette époque, en effet, que Lloyd Owen (3) de Birmingham avait conçu l'idée que dans les ulcères cornéens, une substance de nature onctueuse et douce non miscible aux larmes, appliquée sur l'œil, s'étendrait en nappe sur la surface de la cornée et la protégerait contre l'irritation des agents extérieurs et celle causée par les mouvements des paupières. Cette action, il la demanda à l'huile de ricin et le succès a pleinement répondu à son attente. Séduit par ce résultat, frappé par la supériorité de l'huile sur la gélatine et la glycérine qui, dit-il, sont plus irritantes et facilement entraînées par les larmes, il tire partie de son pouvoir dissolvant en employant l'huile de ricin comme véhicule des collyres. C'est ainsi qu'il prétend avoir obtenu des solutions de sulfate d'atropine dans la proportion de 1 0/0 environ.

Dans le même ordre d'idées en 1875 Greene de St-Louis (4)

(1) DEBOUT, *loc. cit.*

(2) GIOPPI (de Padoue), *Giornale d'oftalmologia italiano*, 1869.

(3) LLOYD OWEN, Atropised castor oil as an application in some corneal affections. *British med. Journal*, 1873, VI, p. 536.

(4) GREEN, Castor oil as a menstruum for dissolving atropine for application to the eye. *American opht. Soc.*, Newport, July 1875.

recommande à la Société d'ophthalmologie de Newport l'usage de la base, de préférence au sel, de l'alcaloïde qui ne se dissout pas aussi facilement dans l'huile. Enfin en 1885, tout en appelant l'attention sur ce point intéressant Andrews (1) reconnaît deux autres avantages aux solutions huileuses : le premier d'assurer le contact prolongé de la substance médicamenteuse avec l'œil, le second d'obtenir l'effet désiré avec une petite quantité. Contrairement aux deux précédents observateurs, Andrews, lui, s'est servi pour y dissoudre la cocaïne et l'atropine basiques, de l'huile d'olives de préférence à l'huile de ricin qu'il considère à juste titre comme irritante.

Il n'eût pas été sans intérêt de voir comment et pourquoi Lloyd Owen a fait choix de l'huile de ricin et Andrews de l'huile d'olives. Mes recherches bibliographiques sont restées sans résultat ; elles ne m'ont fourni sur ce sujet aucune donnée capable de m'instruire.

(1) J. ANDREWS, Olive oil as a menstruum for dissolving cocaine and atropine for application to the eye. *American opht. Soc.*, Newcastle, 15 et 16 july 1885.

CHAPITRE PREMIER

Des huiles.

Je ne connaissais pas au début de mon travail les essais de Lloyd et d'Andrews.

Avant d'adopter comme véhicule des collyres l'une ou l'autre des huiles végétales que nous fournit le commerce, j'ai cherché par une série d'expériences et d'observations à me rendre compte de leur action sur la conjonctive oculopalpébrale et de voir laquelle de ces huiles réunit le plus de conditions requises d'un bon véhicule.

§ 1. — Action des huiles sur la conjonctive oculopalpébrale.

Les huiles végétales ont été considérées comme ayant une action irritante sur la conjonctive (1). Cette assertion est aussi vraie pour certaines huiles qu'elle est fausse pour d'autres. Je puis affirmer que certaines huiles, mises au contact de la conjonctive oculaire, sont absolument inoffensives alors que d'autres produisent à des degrés divers une cuisson et une hyperhémie caractéristiques. Ces accidents, au plus faible degré, sont négligeables et rappellent

(1) MOISE CHARRAS, *Pharmacopée royale et galénique*, 1753, t. I, p. 371 : *onguent ophthalmique : Il y a d'autres choses aussi qu'ils (les yeux) ne peuvent souffrir, comme l'huile d'olives dont nous nous servons tous les jours pour aliments.*

en tous points l'irritation que provoque sur les yeux de certaines personnes une simple goutte d'eau pure.

J'ai donc passé en revue parmi les huiles végétales non siccatives l'huile d'olives, l'huile d'arachide, l'huile d'amandes douces, une huile siccative : l'huile de ricin ; une huile animale, l'huile de pieds de mouton et enfin l'huile de vaseline ; et j'ai pu me rendre compte des faits suivants : l'huile d'olives, l'huile d'arachide et l'huile de vaseline ne produisent aucune irritation sur la conjonctive ; au contraire l'huile d'amandes douces et l'huile de pieds de mouton irritent l'œil à un haut degré.

L'impression produite par l'huile de ricin est peut-être plus légère.

Cette proposition est corroborée par les faits suivants : des lapins, qui avaient reçu dans les yeux une goutte d'huile de pieds de mouton, d'huile d'amandes douces, ont tenu pendant plus d'un quart d'heure les paupières fermées, signe certain de la sensation désagréable perçue par eux et les conjonctives étaient rouges, turgescents. D'autres lapins, à qui j'ai instillé une goutte d'huile d'olives, d'arachide ou de vaseline, ne présentèrent ni clignotement des paupières, ni hyperhémie. Ceux qui ont reçu de l'huile de ricin ont présenté une hyperhémie de la conjonctive qui a duré de cinq à six minutes.

Quant aux faits touchant l'homme, il sont identiques.

A. — HUILE D'OLIVES.

OBSERVATION 1. — J'instille une goutte d'huile sur O. G. d'un homme de 40 ans dont les deux yeux sont sains. Aucune sensation désagréable, pas de spasme de l'orbiculaire, ni injection vasculaire. Mais la

vue est légèrement trouble dix minutes environ à cause de la nappe d'huile qui se trouve à la surface de la cornée.

OBSERVATION 2. — Jeune homme de 25 ans ; yeux sains. Je laisse tomber une goutte d'huile sur O. D. Pas de réflexe palpébrale, ni injection vasculaire conjonctivale ou périkératique dénotant une irritation quelconque. Même trouble de la vue que précédemment.

B. — HUILE D'ARACHIDE.

OBSERVATION. 3 — Homme 30 ans, yeux sains, reçoit dans le cul-de-sac conjonctival gauche une goutte d'huile qui ne provoque ni spasme de l'orbiculaire, ni cuisson, ni hyperhémie.

OBSERVATION 4. — Homme 35 ans, yeux sains. Une goutte d'huile sur O. D. Pas de spasme et aucun phénomène d'irritation.

C. — HUILE DE VASELINE.

OBSERVATION 5 à 6.— Elles concernent deux jeunes hommes de 30 ans environ qui ont reçu une goutte d'huile et n'ont éprouvé aucune sensation désagréable. Pas de réflexe ni d'hyperhémie.

En résumé, ces observations démontrent :

1° Que les huiles d'olives, d'arachide et de vaseline n'ont aucune action nuisible sur la conjonctive oculo-palpébrale ;

2° Qu'elles s'étendent en nappe sur la cornée ;

3° Et que non miscibles aux larmes, elles restent longtemps en contact avec l'œil.

D. — HUILE D'AMANDES DOUCES.

OBSERVATION 7. — Homme adulte de 45 ans, yeux sains, reçoit une goutte de cette huile sur O. D. Le contact de l'huile ne provoque pas de spasme de l'orbiculaire, mais une sensation de cuisson, de corps étranger, amène un larmolement intense et la contraction de l'orbi-

culaire. La conjonctive oculo-palpébrale est rouge et un cercle vasculaire péri-kératique se forme qui ne persiste pas moins de 10 à 15 minutes.

OBSERVATION 8. — Même expérience. Mêmes phénomènes que précédemment.

E — HUILE DE PIEDS DE MOUTON.

OBSERVATIONS 9 et 10. — Même phénomènes d'irritation. Sensation de cuisson, larmoiement, hyperhémie conjonctivale persistant vingt minutes environ.

F. — HUILE DE RICIN.

OBSERVATIONS 11 et 12. — Il s'agit de deux instillations d'huile de ricin qui ont causé une cuisson et de la rougeur de la conjonctive oculo-palpébrale n'ayant pas duré moins de 10 à 15 minutes.

De ces observations je conclus que ces trois dernières huiles, c'est-à-dire, l'huile de ricin, d'amandes douces et de pieds de mouton sont irritantes, et, à ce titre, doivent être rejetées.

§ 2. — Choix de l'huile

L'huile de vaseline (1) eût été un bon véhicule des collyres, mais elle ne possède pas la propriété de dissoudre les alcaloïdes basiques dans des proportions suffisantes. Je donnerai donc la préférence à l'huile d'olives et à l'huile d'arachide, mais plutôt encore à cette dernière qui, au point de vue de ses propriétés physiques offre la plus grande analogie avec l'huile d'olives.

(1) BIGNON, Sur les solutions de cocaïne dans la vaseline liquide médicinale. *Bull. gén. de thérap.*, 1887, p. 447.

Elle est fluide, transparente, jaune pâle et présente une odeur aromatique faible. Sa densité est de 0,917 à $+ 15^{\circ}$ très voisine de celle de l'huile d'olives qui est égale à la même température à 0,915. Mais elle ne se congèle qu'à 3° seulement, ce qui lui donne la supériorité sur cette dernière qui, dès que la température descend à $+ 6^{\circ}$ ou $+ 4^{\circ}$, suivant les auteurs (1), laisse déposer de la margarine fusible seulement à $+ 20^{\circ}$. Elle rancit difficilement, elle n'est pas siccative et dissout parfaitement les bases d'alkaloïdes, tout comme l'huile d'olives.

§ 3. — Stérilisation de l'huile.

Il est indispensable pour la bonne préparation des collyres huileux que l'huile dont on se servira soit aussi fraîche que possible et qu'elle soit soumise à certaines opérations en vue de la débarrasser de toutes ses impuretés et de la stériliser.

Mon excellent ami le Dr Hallot, ancien interne en pharmacie de M. Panas, a suivi pour la purification de l'huile le procédé de Delacour (2) que je vais du reste exposer.

L'huile est, tout d'abord, lavée à l'alcool fort et débarrassée ainsi des acides gras qu'elle peut contenir. Pour cela on la mélange avec la moitié de son volume d'alcool à 95° et on laisse les deux substances en contact pendant quelques jours, en agitant de temps en temps ; puis on verse le tout dans un récipient en verre à tubulure infé-

(1) JEANNEL, Article Huiles du *Dict. de Méd. et de Chir. prat.*, 1873.

(2) J. DELACOUR, Des injections huileuses de biiodure de mercure. *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, 7 juin 1893.

rieure ou une allonge à robinet. Lorsque le liquide se sera nettement séparé en deux couches et que l'inférieure se sera éclaircie on décante cette dernière parfaitement limpide. Si elle paraissait louche, ou tenait en suspension quelques impuretés, il suffirait de la filtrer au papier, mais cette précaution est rarement nécessaire.

On a conseillé de brasser alors l'huile avec de l'eau distillée et de la soumettre au même mode de séparation que précédemment. Cette nouvelle opération n'a d'autre effet que d'allonger, sans résultat utile, une préparation déjà suffisamment compliquée, la petite quantité d'alcool qui peut être retenue par l'huile se trouvant naturellement éliminée par la chaleur au moment de la stérilisation.

Pour obtenir la stérilisation il suffit de porter l'huile traitée comme je viens de l'indiquer dans un matras à fond plat, ou tout autre récipient pouvant être facilement bouché, à une température de 120° que l'on maintiendra pendant une dizaine de minutes. Il est inutile d'aller plus loin, tous les germes organisés sont fatalement détruits et une chaleur trop considérable décomposerait les corps gras en donnant naissance à des produits d'une extrême âcreté (l'acroléine). On bouche avec un tampon d'ouate stérilisée et on conserve l'huile dans un endroit frais pour l'usage.

§ 4. — Des solutions huileuses.

Celles-ci se font de préférence à chaud, mais avec les alcaloïdes basiques, les sels n'étant pas suffisamment solubles dans les huiles.

La cocaïne se dissout avec une très grande facilité. L'atropine est moins soluble et en partie décomposable à 95° ,

aussi est-il recommandé de ménager l'action de la chaleur.

Quant à l'ésérine, on a vu plus haut combien son oxydation est facile. Pour éviter toute élévation de température qui pourrait la favoriser, le D^r Hallot a eu recours à un artifice de préparation, Il la dissout préalablement dans une quantité suffisante d'éther parfaitement pur et opère le mélange de l'huile et de la solution éthérée. Il maintient le tout à 45° au bain-marie jusqu'à disparition des dernières traces d'éther. La solution ainsi préparée est claire, transparente, et ne présente pas la plus petite modification de couleur même après un an, comme je le démontrerai plus loin.

Les solutions d'atropine et d'ésérine sont à 1 0/0, celle à la cocaïne à 2 0/0.

CHAPITRE II

Action comparée des collyres huileux et aqueux.

J'ai étudié l'action des solutions huileuses comparative-ment avec les solutions aqueuses sur l'animal d'abord puis je les ai appliquées à l'homme.

§ 1. — Expérimentation.

Mes expériences ont porté sur le lapin, animal le plus employé dans les laboratoires et se prêtant parfaitement par son caractère et la forme de sa pupille au genre d'études telles que la recherche de l'anesthésie oculaire et l'état de la pupille.

Je n'ai pas eu à suivre une méthode spéciale mais j'ai dû prendre certaines précautions pour ne pas sortir des conditions normales de la vie.

Le lapin est laissé libre, au repos, dans le but d'éviter les fréquentes variations pupillaires dépendant de la moindre excitation. De plus il m'a paru nécessaire avant toute expérience de tailler au ras les cils des paupières qui par leur longueur démesurée chez le lapin peuvent être une cause d'erreur surtout lorsqu'il s'agit d'étudier la durée et l'intensité de l'anesthésie oculaire par la cocaïne. Car, rien n'est plus facile que de frôler un de ces cils, en interrogeant la sensibilité, malgré toutes les précautions

qu'on mettrait à les éviter, et de provoquer ainsi le réflexe de l'orbiculaire ou le clignotement de la 3^e paupière, autant de signes par lesquels l'animal manifeste sa sensibilité.

Pour interroger la sensibilité de l'œil dans l'étude de la cocaïne, une aiguille mousse à dissocier, ou un bâtonnet de papier m'ont suffi. Ce dernier même est de beaucoup préférable à l'aiguille qui peut produire des éraflures de l'épithélium cornéen et en imposer pour une exfoliation alors que celle-ci n'existe pas en réalité.

En ce qui concerne la mensuration des diamètres de la pupille pour l'étude de l'action de l'atropine et de l'ésérine, j'ai obtenu avec un simple compas muni d'une échelle graduée les meilleurs résultats. Cet appareil fort simple remplace avantageusement les pupillomètres dont le maniement est difficile et même l'échelle employée par Drouin et Vincent qui demande elle aussi une certaine habitude.

Je me suis attaché à comparer les collyres aqueux et huileux au point de vue de la durée et de l'intensité de leur action cherchant ainsi à voir si la nature du véhicule est susceptible d'apporter quelque modification aux propriétés physiologiques des substances médicamenteuses qu'il tient en solution.

Les collyres huileux d'atropine et d'ésérine dont je me suis servi étaient à 1 0/0, celui de cocaïne à 2 0/0. Les collyres aqueux avaient un titre équivalent. M'étant servi de la base pour les solutions huileuses et d'un sel pour les solutions aqueuses, il a fallu pour cela faire intervenir le rapport du poids moléculaire du sel d'alcaloïde à celui de l'alcaloïde. C'est ainsi que les collyres au salicylate

d'atropine ou d'ésérine étaient à 1,50 0/0 et celui au chlorhydrate de cocaïne à 2,24 0/0.

I. — COCAÏNE.

Expérience 1. — Lapin blanc, 13 mois ; diamètre des pupilles : 6 millimètres.

J'instille dans le cul-de-sac conjonctival *gauche* deux gouttes de *collyre aqueux* et le même nombre de gouttes de *collyre huileux* à droite.

O. G. — Au moment où la solution touche l'œil il se produit le spasme de l'orbiculaire. L'animal cligne les paupières, si même l'on essaie de les maintenir ouvertes, il cherche à protéger la cornée avec la 3^e paupière ou membrane clignotante. Des larmes mêlées à la solution s'écoulent au dehors.

Après trois minutes, la sensibilité de la cornée et de la conjonctive oculo-palpébrale a complètement disparu. Les paupières s'écartent et restent grandes ouvertes. La cornée brillante tout d'abord perd petit à petit son éclat, devient terne et présente çà et là de petits soulèvements. Ces soulèvements intéressent l'épithélium, et paraissent être une des phases de l'exfoliation de l'épithélium.

Six minutes après le début de l'expérience l'anesthésie est complète. La pupille commence à se dilater.

Dix minutes. — L'anesthésie persiste. La pupille mesure 7 millimètres.

Dix-huit minutes. — La sensibilité reparait, mais elle est obtuse. Le diamètre de la pupille est de 8 millimètres.

Vingt minutes. — La sensibilité est revenue. La pupille atteint 8 millimètres de diamètre ; elle continue cependant à réagir sous l'influence de la lumière.

Trente minutes. — La pupille se maintient à 8 millimètres de diamètre. Elle ne revient à son état normal que 5 heures après le début de l'expérience.

O. D. — Le contact des gouttes huileuses sur l'œil ne provoquent pas le spasme de l'orbiculaire ni un écoulement de larmes. Par suite du léger clignotement des paupières l'huile s'étend sur toute la surface

de la cornée en fines gouttelettes qui séparées les unes des autres se réunissent, se fusionnent et forment une nappe qui lentement glisse dans le cul-de-sac conjonctival.

Une minute après l'instillation. — La cornée et la conjonctive oculopalpébrale sont insensibles. La cornée reste brillante malgré l'écartement des paupières et l'absence de clignotement.

Cinq minutes. — L'anesthésie est complète. La cornée présente son aspect normal et la pupille commence à se dilater.

Huit minutes. — La pupille a 7 millimètres de diamètre.

Quatorze minutes. — Pas d'exfoliation de l'épithélium de la cornée. La pupille mesure 8 millimètres.

Vingt minutes. — L'insensibilité est absolue, le diamètre de la pupille est de 8 millimètres.

Vingt-cinq minutes. — La sensibilité reparait.

Trente minutes. — L'anesthésie a fait place à la sensibilité.

Cinquante minutes. — La pupille a 8 millimètres de diamètre.

Trois heures. — La pupille mesure 7 millimètres. Elle revient à 6 millimètres six heures six minutes après l'instillation du collyre.

Dans cette expérience contrairement au collyre aqueux, l'instillation du collyre huileux n'a déterminé ni spasme de l'orbiculaire des paupières, ni larmoiement, ni exfoliation de l'épithélium de la cornée. L'anesthésie est apparue deux minutes plus tôt et s'est prolongée de deux minutes du côté du collyre huileux. De ce même côté la dilatation pupillaire a devancé celle de l'autre côté de 1 minute et a duré 1 heure et quelques minutes en plus.

Expérience 2. — Un lapin gris de un an et dont les pupilles mesurent 6 millimètres reçoit dans l'*œil droit* quatre gouttes de *collyre huileux* et dans l'*œil gauche* quatre gouttes de *collyre aqueux*.

O. G. — Le contact de la liqueur détermine le spasme de l'orbiculaire et du larmoiement.

Deux minutes après. — La cornée et la conjonctive sont anesthésiées, Les paupières sont grandes ouvertes. Pas de clignotement.

Huit minutes. — L'anesthésie est complète. La cornée est terne et présente de petites fossettes ressemblant à des éraflures.

Quatorze minutes. — La pupille se dilate. Elle mesure 7 millimètres mais continue à être sensible à l'action de la lumière.

Vingt-huit minutes. — Je fais une seconde instillation de quatre gouttes de collyre aqueux.

Trente-cinq minutes. — L'insensibilité demeure absolue, la cornée paraît bosselée à cause du soulèvement de l'épithélium et la pupille est à 7 millimètres.

Quarante-huit minutes. — L'anesthésie persiste. La pupille s'est encore dilatée ; son diamètre a atteint 8 millimètres.

Cinquante-trois minutes. — La sensibilité a reparu.

Une heure 33 minutes. La pupille n'a pas varié.

Quatre heures 38 minutes. — La pupille mesure 7 millimètres.

Cinq heures 23 minutes après la première instillation, la pupille revient à 6 millimètres.

O. D. — Au moment de l'instillation ni spasme de l'orbiculaire ni larmoiement.

Une minute après. — L'œil est anesthésié.

Deux minutes. — L'œil reste ouvert. Une nappe d'huile s'étend sur toute la surface de la cornée et de la conjonctive oculo-palpébrale.

Huit minutes. — L'insensibilité est absolue. Mon bâtonnet de papier passé sur la cornée et la conjonctive ne détermine pas le clignotement des paupières.

Six minutes. — La pupille est dilatée, son diamètre mesure 7 millimètres.

Vingt-huit minutes. — Nouvelle instillation de quatre gouttes de collyre huileux.

Trente-cinq minutes. — La cornée conserve son aspect normal. La pupille mesure 8 millimètres.

Quarante-six minutes. — La pupille s'est dilatée encore : elle est passée de 8 millimètres de diamètre à 9 millimètres.

Une heure. — La sensibilité reparait.

Une heure 33 minutes. — Le diamètre de la pupille est de 9 millimètres.

Quatre heures 38 minutes. — La pupille est revenue à 8 millimètres.

Cinq heures 23 minutes après la première instillation. — La pupille est passée de 8 à 7 millimètres.

Six heures. — Le diamètre de la pupille mesure de 7 1/2 à 6 millimètres.

Cette expérience est aussi intéressante :

Le collyre aqueux a produit le spasme de l'orbiculaire des paupières, du larmolement et l'exfoliation de l'épithélium de la cornée. Rien de semblable avec le collyre huileux.

La cocaïne en solution dans l'huile a déterminé une anesthésie et une dilatation pupillaire plus rapide et plus prolongée ; même la dilatation de la pupille a été nettement plus grande que celle qu'a produite le collyre aqueux de cocaïne.

Expérience 3. — Lapin de un an. Le diamètre des deux pupilles est de 6 millimètres.

A 9 h. 45, j'instille quatre gouttes de *collyre aqueux* dans l'œil gauche. J'observe les phénomènes réflexes : spasme de l'orbiculaire des paupières et larmolement.

A 9 h. 48, l'anesthésie est complète, les paupières restent grandes ouvertes.

A 9 h. 54, la cornée est terne.

A 9 h. 56, la pupille s'est dilatée de 1 millimètre.

A 10 h. 10, la sensibilité reparaît mais pas complètement.

A 10 h. 15, la sensibilité est normale, la pupille n'a pas varié.

A 10 h. 25, la pupille a subi une légère dilatation. Mesurée, elle présente 8 millimètres de diamètre.

A 2 h. 15, la pupille revient à 6 millimètres.

J'instille quatre gouttes de collyre huileux dans l'œil droit de ce même lapin à 9 h. 45. Aucun phénomène réflexe.

A 9 h. 46, l'œil est anesthésié complètement.

A 9 h. 48, les paupières restent écartées, la cornée est normale.

A 9 h. 54, la pupille s'est dilatée ; elle mesure 7 millimètres.

A 10 h. 20, l'anesthésie a disparu, la pupille a atteint 8 millimètres.

A 2 h. la pupille revient à 7 millimètres.

A 3 h. 40, elle reprend son diamètre normal.

En résumé, le collyre aqueux a provoqué le spasme de l'orbiculaire et le larmolement. L'anesthésie obtenue au bout de trois minutes a duré une demi-heure, la pupille s'est dilatée après 11 minutes et est revenue à son état normal 4 heures 15 minutes après.

Le collyre huileux n'a provoqué au contraire aucun de ces phénomènes réflexes. L'anesthésie plus rapide a duré trente-cinq minutes et la dilatation pupillaire égale à celle du côté opposé a persisté pendant 6 heures.

Dans les expériences suivantes nous voyons comment se comporte la cocaïne en solution huileuse dans les opérations qui se pratiquent sur l'œil.

Expérience 4. — Dans l'œil droit d'un lapin, j'instille successivement en trois fois huit à dix gouttes de cocaïne huileuse. L'anesthésie rapide est complète, absolue au bout de trois minutes. Dix minutes après, je fais une paracentèse qui ne provoque de la part de l'animal aucun cri, aucune révolte.

Expérience 5. — Sur un autre lapin j'instille dans l'œil droit seulement et en trois fois huit à dix gouttes de cocaïne en solution dans l'eau. L'anesthésie est complète au bout de cinq minutes. Dix minutes après paracentèse sans que l'animal ait donné des signes de douleur.

Expérience 6. — Instillation dans l'œil droit d'un lapin de 15 gouttes de collyre huileux. Quinze minutes après iridectomie. Aucune manifestation de douleur ou de sensibilité.

Expérience 7. — C'est la répétition de l'expérience précédente avec le collyre aqueux sur un autre lapin dans les mêmes conditions. Résultat identique.

Des expériences 1 à 7, choisies entre plusieurs identiques il résulte que le collyre huileux de cocaïne instillé parallèlement et dans les mêmes conditions que le collyre aqueux n'a produit aucun des phénomènes réflexes que l'on observe presque généralement avec ce dernier. Il n'a jamais déterminé non plus l'exfoliation de l'épithélium, état que l'on rencontre souvent après l'instillation de cocaïne en solution aqueuse.

L'anesthésie et la dilatation pupillaire survenues un peu plus rapidement avec le collyre huileux ont eu une durée plus prolongée. La dilatation de la pupille a été une fois supérieure à celle qu'a produite le collyre aqueux.

Le collyre huileux de cocaïne tout comme le collyre aqueux abolit complètement la sensibilité et rend les opérations facilement supportables.

II. — ATROPINE.

Expérience 8. — Lapin blanc, 7 mois, diamètre de la pupille est égale des deux côtés à 6 millimètres.

Le 7 janvier 1897, à 10 h. 22, j'instille deux gouttes de collyre huileux sur l'œil droit. Pas de spasme de l'orbiculaire des paupières, ni larmoiement. Léger clignotement.

A 10 h. 25, la pupille paraît contractée. Je la mesure, elle présente en effet 5 millimètres de diamètre.

A 10 h. 27, elle revient à 6 millimètres et commence aussitôt à se dilater.

A 10 h. 29, rapidement elle passe à 9 millimètres.

A 10 h. 30, elle se dilate encore et acquiert un diamètre de 10 millimètres.

Le 8. — A 10 h. 23, la pupille est dilatée : 10 millimètres.

Le 9. — A 10 h. 22, elle est égale à 10 millimètres.

Le 10. — A 10 h. 22, elle mesure 9 millimètres.

Le 11. — Elle est revenue à 8 millimètres.

A 10 h. 32, le 7 janvier 1897, j'instille deux gouttes de collyre aqueux dans l'œil gauche du même lapin. Réflexe palpébral, larmolement.

A 10 h. 35, la pupille se contracte : 5 millimètres.

A 10 h. 37, elle passe à 6 millimètres.

A 10 h. 39, elle arrive à 7 millimètres.

A 10 h. 42, atteint rapidement 9 millimètres.

A 10 h. 44, elle s'est dilatée encore : 10 millimètres.

Le 8. — A 10 h. 52, la pupille mesure 10 millimètres.

Le 9. — A 10 h. 52, elle mesure 10 millimètres.

Le 10. — Elle revient à 8 millimètres.

En résumé, dans cette expérience, la dilatation pupillaire du côté de l'huile a commencé après 5 minutes, a atteint son maximum en 10 minutes. Avec le collyre aqueux : début de dilatation en 7 minutes, maximum en 12 minutes.

Il m'a été impossible d'étudier la durée de la dilatation pupillaire, les pupilles au bout de trois jours variant à la moindre excitation.

Expérience 9. — Lapin blanc albinos, un an, pupille des deux côtés égale à 6 millimètres.

Le 10 janvier 1897.

A 4 h. 40, instillation de deux gouttes de collyre huileux dans l'œil gauche. Pas de réflexes. Injection vasculaire de la conjonctive palpébrale.

A 4 h. 43, la pupille est légèrement contractée (5 millimètres).

A 4 h. 45, début de la dilatation. Pupille égale à 7 millimètres.

A 4 h. 48, la pupille mesure 8 millimètres.

A 4 h. 50, elle passe à 9 millimètres.

A 4 h. 52, elle atteint 10 millimètres.

Le 11 janvier 1897. — A 4 h. elle n'a pas varié.

Le 12. — A 4 h., la pupille mesure encore 10 millimètres.

Le 13. — A 4 h., elle mesure 9 millimètres.

Le 15. — Elle a de 7 à 6 millimètres.

Le 10 janvier 1897.

A 5 h. le même lapin reçoit deux gouttes de collyre aqueux dans l'œil droit. Réflexe de l'orbiculaire et larmolement considérable. Injection vasculaire de la conjonctive palpébrale.

A 5 h. 4, la pupille se contracte, elle mesure 5 millimètres.

A 5 h. 7, elle se dilate, mesure 7 millimètres.

A 5 h. 10, la pupille arrive à 8 millimètres.

A 5 h. 15, à 9 millimètres.

A 5 h. 26, à 10 millimètres.

Le 11. — A 5 h., elle se maintient à 10 millimètres.

Le 12. — A 5 h., elle mesure encore 10 millimètres.

Le 13. — A 5 h., elle varie entre 9 et 8 millimètres.

Le 15. — Elle est revenue à 6 millimètres.

Dans cette expérience, avec le collyre huileux début de dilatation après 5 minutes ; maximum de dilatation après 18 minutes ; durée 5 jours ; avec le collyre aqueux début de dilatation en 7 minutes, maximum en 26 minutes, durée 5 jours environ.

Expérience 10. —Lapin gris blanc 7 mois ; la pupille a des deux côtés 5 millimètres.

Le 13 janvier 1897.

A 9 h. 32, j'instille deux gouttes de collyre huileux dans l'œil gauche. Pas de réflexes

A 9 h. 35, la pupille mesure de 4 à 5 millimètres.

A 9 h. 36, elle se dilate et passe à 7 millimètres.

A 9 h. 38, elle atteint 9 millimètres.

A 9 h. 39, 10 millimètres.

Le 15. — Elle conserve 10 millimètres de diamètre.

Le 16. — Elle est variable.

Le 13 janvier 1897.

A 9 h. 40, le même lapin reçoit dans l'œil droit deux gouttes de collyre aqueux. Réflexes de l'orbiculaire et larmolement.

A 9 h. 43, la pupille mesure 5 millimètres.

A 9 h. 45, elle revient à 6 millimètres.

A 9 h. 47, elle passe à 7 millimètres.

A 9 h. 50, elle arrive à 9 millimètres.

A 9 h. 51, elle atteint 10 millimètres.

Le 15. Elle mesure 9 millimètres.

Le 16. Elle est très variable.

En résumé à gauche (collyre huileux) la pupille s'est dilatée en 4 minutes, a atteint le maximum en 7 minutes et est restée dilatée (10 millimètres) deux jours.

A droite (collyre aqueux) dilatation pupillaire au bout de 7 minutes, maximum après 11 minutes et durée de la dilatation maxima deux jours.

Ces expériences pourraient être multipliées mais absolument sans profit, car elles se ressemblent toutes. Dans tous les cas la dilatation pupillaire par l'atropine a été plus rapide et sa durée plus prolongée avec la solution huileuse. De plus l'instillation du collyre huileux n'a pas déterminé comme le collyre aqueux, le spasme de l'orbiculaire et le larmolement.

Cette rapidité et cette durée plus longue dans l'action des collyres huileux, l'absence de tout phénomène réflexe pendant leur application sont aussi évidentes avec l'ésérine.

III. — ESÉRINE

Expérience 11.— Chez un lapin gris, j'instille dans l'œil droit une goutte de collyre huileux, et du côté gauche une goutte de collyre aqueux.

La pupille a 6 millimètres des deux côtés.

Après 7 minutes la pupille à gauche a 6 m. à droite 5 m.

»	11	—	5	—	5
»	12	—	5	—	4
»	15	—	4	—	3
»	18	—	3	—	2
»	25	—	2	—	2
»	35	—	2	—	2
»	4 h. 5	—	4	—	4
»	6 h. 5	—	6	—	5
»	6 h. 40	—	—	—	6

Expérience 12. — J'instille dans l'œil droit d'un lapin blanc albinos deux gouttes de collyre huileux et dans l'œil gauche deux gouttes de collyre aqueux.

La pupille mesure 6 millimètres des deux côtés.

Après 5 minutes, la pupille à gauche a 6 m. à droite 5 m.

»	8	—	6	—	4
»	10	—	5	—	4
»	13	—	4	—	3
»	15	—	3 1/2	—	2 1/2
»	17	—	3	—	2
»	22	—	2	—	2
»	40	—	est punctiforme		punctiforme
»	55	—	2	—	2
»	1 h. 55	—	3	—	3
»	4 h.	—	5	—	4
»	6 h. 30	—	6	—	5
»	6 h. 55	—	—	—	6

En résumé, dans ces deux dernières expériences la pupille a commencé à se contracter plus tôt et est restée contractée plus longtemps du côté du collyre huileux que du côté du collyre aqueux. .

En injection sous-conjonctivale, même les collyres huileux agissent plus rapidement que les collyres aqueux. Voici la preuve :

Expérience 13. — Chez un lapin gris (pupille 7 mm.) je fais à droite une injection sous-conjonctivale tout près du limbe de 1 division de collyre huileux d'ésérine. Vingt-deux minutes après, la pupille mesurait 2 millimètres. A gauche, j'injecte sous la conjonctive limbaire 1 division également de collyre aqueux d'ésérine. La pupille ne mesurait 2 millimètres qu'au bout de 40 minutes.

Expérience 14. — Lapin gris, pupille 7 millimètres.

J'injecte sous la conjonctive limbaire supérieure : à droite une division d'ésérine huileuse ; à gauche une division également d'ésérine aqueuse. La pupille mesurait 2 millimètres de diamètre 30 minutes après du côté droit, et 50 minutes après à gauche.

Mais en comparant l'action du collyre huileux en injections sous-conjonctivales et en instillations il m'a paru que sous cette dernière forme d'application le collyre huileux agit plus rapidement. Voici un exemple :

Expérience 15. — Lapin noir, pupille des deux côtés est égale à 7 millimètres.

4 h. 10, j'instille dans l'œil gauche une division de collyre huileux d'ésérine et je fais à droite une injection sous-conjonctivale tout près du limbe de une division de ce même collyre.

4 h. 20 à gauche P = 6 mm. 1/2 ; à droite P = 6 mm.

4 h. 25 = » = 4 mm. = » = 5 mm.

4 h. 30 = » = 2 mm. = » = 3 mm.

§ 2. — Application à l'homme.

L'emploi des collyres huileux chez l'homme à l'état sain m'a donné des résultats absolument conformes à ceux que j'ai obtenus sur les animaux. La clinique m'a démontré, d'autre part, que ces collyres appliqués sur l'œil malade conservaient toutes leurs propriétés.

I. — COCAINE.

L'anesthésie est plus rapide, plus complète et plus durable avec le collyre huileux.

La dilatation de la pupille obtenue par ce même collyre est plus grande que celle que produit le collyre aqueux.

L'observation suivante, nous pourrions en citer bien d'autres, le démontre suffisamment.

OBSERVATION I.

Femme, 62 ans, double cataracte avec bonne perception lumineuse.
P = 4 mm.

Chez cette malade, je fais des instillations parallèles du côté gauche avec six gouttes de collyre huileux et du côté droit avec six gouttes de collyre aqueux.

Du côté gauche, la malade n'accuse aucune sensation désagréable et ne présente pas le spasme de l'orbiculaire, et du larmoiement, au moment de l'instillation. Au bout de une minute l'anesthésie est complète, les paupières sont grandes ouvertes.

7 minutes. — La pupille mesure 5 millimètres.

15 minutes. — La pupille passe à 7 millimètres.

25 minutes. — L'anesthésie persiste absolue, le diamètre de la pupille a atteint 8 millimètres.

45 minutes. — La sensibilité est revenue.

La cornée est restée transparente et brillante. Je dois dire cependant que les 2 ou 3 premières minutes j'ai observé sur la cornée un pointillé constitué par un semis de fines gouttelettes huileuses qui se déplaçaient par les mouvements d'élévation et d'abaissement de la paupière supérieure.

Du côté droit. — Au moment de l'instillation, contraction de l'orbiculaire des paupières et larmolement. La malade accuse une sensation désagréable de froid qui d'ailleurs disparaît bien vite. Quatre minutes. Anesthésie.

7 minutes après, l'anesthésie est complète.

15 minutes. — La pupille s'est dilatée, elle mesure 5 millimètres.

25 minutes. — L'anesthésie persiste, la cornée est un peu terne et la pupille mesure 7 millimètres.

35 minutes. — L'anesthésie a fait place à la sensibilité.

Dans les opérations le collyre huileux se comporte tout comme le collyre aqueux. Voici quelques exemples :

OBSERVATION 2.

Femme 50 ans, conjonctivite suite de larmolement.

J'instille deux gouttes de cocaïne huileuse à droite et deux gouttes de cocaïne aqueuse à gauche.

Cinq minutes après je dilate et incise les points lacrymaux avec le couteau de Weber. Aucune douleur ni d'un côté ni de l'autre. Cathétérisme.

OBSERVATION 3 (1).

Serrurier 19 ans. Corps étranger de la cornée droite par éclat de fer. Photophobie, larmolement intense, conjonctivite.

J'instille deux gouttes de cocaïne huileuse et six minutes après j'extrais le corps étranger sans déterminer aucune douleur et sans avoir eu besoin de fixer les paupières. Pas de réaction.

(1) Cette observation a été recueillie dans la clinique de M. Péchin.

OBSERVATION 4.

Serrurier 30 ans. Parcelle de fer sur la cornée droite. Photophobie et larmolement. Instillation de 2 gouttes de collyre huileux de cocaïne et 5 minutes après extraction sans déterminer chez le malade aucune sensation.

OBSERVATION 5.

Femme 62 ans, cataracte complète à droite, bonne perception lumineuse. Œil gauche opacités cristalliniennes. V = 1/6.

Le 10 juillet, opération de cataracte sans iridectomie après instillation d'une dizaine de gouttes de collyre huileux.

La malade n'a manifesté aucune douleur et les suites opératoires ont été normales.

OBSERVATION 6.

Enfant 12 ans, O.D. large leucome de la cornée consécutif à une conjonctivite purulente du bas âge. V = perception des doigts à 50 centimètres.

Le 23 juillet, iridectomie optique précédée de plusieurs instillations de collyre huileux.

Cet enfant craintif a subi cette opération sans accuser de douleur pendant les divers temps. Seuls le pincement et la section de l'iris ont été douloureux.

II. — ATROPINE.

L'atropine en solution huileuse présente aussi une action plus rapide et plus longue qu'en solution aqueuse. L'observation suivante en fait foi.

OBSERVATION 7.

Marchand ambulant, 51 ans. Alcoolique. Amblyopie toxique. P = 2 millimètres.

Le 23 mai 1897, j'instille dans l'œil gauche deux gouttes de collyre huileux laissant l'œil droit pour permettre au malade de vaquer à ses occupations.

Trois minutes après, la pupille a commencé à se dilater et a atteint au bout de dix minutes 6 millimètres de diamètre.

Le 26 mai, c'est-à-dire trois jours après, la pupille mesurait encore 6 millimètres.

Le 31 mai (8 jours après), elle ne mesurait que 4 millimètres.

Le 8 juin (16 jours après), elle était arrivée à 3 millimètres.

Le 10 juin (18 jours), la pupille avait 2 millimètres de diamètre.

Le 8 juin je fais une instillation de 2 gouttes de collyre aqueux dans l'œil droit.

Huit minutes après la dilatation de la pupille commence.

Douze minutes. — La pupille a 4 millimètres de diamètre.

Seize minutes. — Elle a atteint 5 millimètres.

Le 9. — Elle mesure 6 millimètres encore.

Le 14. — Elle est revenue à 4 millimètres.

Le 20 (12 jours). — La pupille est normale 2 millimètres.

OBSERVATION 8.

Femme 48 ans. Double iritis spécifique il y a 3 mois. Récidive. Pupilles myosiques.

Le 13 juillet je fais dans l'œil gauche une instillation de deux gouttes de collyre huileux dans l'espace de 14 minutes.

16 minutes après, la pupille commence à se dilater irrégulièrement ; elle atteint rapidement 3 millimètres de diamètre dans le sens horizontal.

18 minutes. — Elle se dilate encore de 1 millimètre et présente ainsi 4 millimètres de diamètre.

20 minutes. — Elle mesure 5 millimètres.

25 minutes. — La pupille est irrégulière : elle forme un triangle à base inférieure.

Le 15. — L'œil est moins rouge. La malade ne se plaint plus de douleurs circumorbitaires. La pupille s'est encore dilatée 7 millimètres et les angles du triangle se sont arrondis.

Le 17. — La pupille était dilatée et mesurait 7 millimètres.

Le 20. — Elle a passé à 4 millimètres et je lui fis une nouvelle instillation avec le même résultat.

A gauche j'instillais deux gouttes de collyre aqueux le 15 juillet.

Trente minutes après la pupille commençait à se dilater.

Une heure après elle mesurait 5 millimètres, synéchie à la partie inféro-interne.

Le 17. — Elle mesurait encore 5 millimètres.

Mais le 20. — Elle était revenue à 2 millimètres.

III. — ESÉRINE.

OBSERVATION 9.

H. . . , 64 ans. En 1894 O. D. première attaque de glaucome aigu soignée par les myotiques. Depuis la vision a graduellement baissé. $V = 1/20$.

Le 20 décembre 1897, récurrence. Œil dur et douloureux, pupille 5 mm. O. Inéclairable.

Les instillations répétées d'ésérine et de pilocarpine en solution aqueuse restent sans effets. Le malade laissé au repos 24 heures, je lui fais une instillation de 3 gouttes de collyre huileux à l'ésérine. Au bout de 20 minutes la pupille a commencé à se contracter ; elle mesure 3 millimètres de diamètre 40 minutes après. Le tonus ne m'a pas paru modifié.

Iridectomie le 28 décembre 1897.

CHAPITRE III

Avantages des collyres huileux

Je crois avoir démontré les inconvénients multiples des collyres aqueux. J'ai passé en revue les moyens tour à tour essayés pour y obvier, moyens dont l'inefficacité n'est pas douteuse.

En résumé, ces inconvénients sont :

1° Emploi malaisé et incertain des collyres :

2° Afflux considérable des larmes provoqué par leur application ;

3° Spasme de l'orbiculaire des paupières ;

4° Instabilité chimique ;

5° Impossibilité de les conserver aseptiques.

Si nous examinons maintenant les collyres huileux, nous verrons qu'ils ne présentent pas les mêmes inconvénients :

1° Leur application est facile ;

2° Leur action est plus rapide plus intense et plus prolongée ;

3° On n'observe ni le spasme de l'orbiculaire des paupières ni le larmolement ; le collyre huileux à la cocaïne, en particulier, ne produit pas d'exfoliation de l'épithélium de la cornée ;

4° Ils sont stables ; l'ésérine notamment ne se transforme pas en rubrésérine ;

5° Ils sont aseptiques.

§ 1. — Application des collyres huileux

A. — L'APPLICATION DES COLLYRES HUILEUX EST FACILE. — Dans la première partie de mon travail j'ai démontré combien il est difficile d'appliquer et de faire surtout appliquer les collyres aqueux.

Pour l'application des collyres huileux, j'ai abandonné l'usage des compte-gouttes et des pinceaux pour adopter la spatule en verre dont se sert pour les pommades le Dr Péchin à sa clinique de la place Jussieu. Cette spatule n'est autre chose qu'une simple baguette de verre, un simple agitateur dont on a aplati et légèrement incurvé l'un des deux bouts. Elle est facile à manier et à tenir aseptique.

On s'en sert comme pour les pommades en suivant les règles très simples posées par Chibret (1). Après avoir chargé la spatule on abaisse la paupière inférieure et on laisse tomber une goutte de la solution huileuse dans le cul-de-sac conjonctival ou encore on passe la spatule sur la conjonctive, ce qui est plus facile à faire et surtout à faire comprendre aux malades et à leur entourage.

Cette manière d'appliquer le collyre en passant la spatule sur la surface de la conjonctive peut, *a priori*, paraître douloureuse. Il n'en est rien. Le glissement est excessivement doux et n'éveille aucune douleur chez le malade ainsi que j'ai pu m'en assurer à la clinique du Dr Péchin. De plus il y a un autre avantage de se servir de cette spatule : elle permet, une fois la paupière retournée, d'appliquer le collyre sur toute la surface du cul-de-sac conjonctival.

(1) CHIBRET, *loc. cit.*

B. — L'APPLICATION DES COLLYRES HUILEUX NE PROVOQUE NI LE SPASME DE L'ORBICULAIRE NI LE LARMOIEMENT. — Des expériences que j'ai faites, des observations que j'ai pu recueillir, il me semble bien démontré que les gouttes huileuses en tombant dans le cul-de-sac conjonctival ne produisent pas d'impression désagréable, cette sensation de froid, et ne déterminent pas par suite la contraction spasmodique de l'orbiculaire des paupières et le larmolement.

L'absence de ces phénomènes d'ordre réflexe présente de grands avantages. Non seulement toute incertitude sur la pénétration du collyre dans l'œil est levée mais encore l'appréhension nous est évitée de voir survenir chez les opérés de cataracte, des accidents graves.

De plus un fait nouveau se dégage : à savoir que la cocaïne en solution dans l'huile ne produit pas l'exfoliation de l'épithélium de la cornée. C'est important, car cette lésion exfoliative de l'épithélium ouvre une porte d'entrée aux infections et est aussi un inconvénient sérieux lorsqu'il s'agit d'examiner le fond d'œil d'un malade. Avec les éraflures le soulèvement de l'épithélium, l'éclairage se faisant mal, le fond d'œil paraît trouble.

Pour expliquer la desquamation épithéliale on a invoqué des troubles trophiques consécutifs à une altération des plaques nerveuses terminales due à l'action de la cocaïne.

Pour d'autres (Berger) il ne s'agit pas de trouble trophique mais bien de l'exposition prolongée de la cornée à l'air par suite de l'absence du clignotement.

C'est à cette dernière explication que je me rattache et

pour preuve de son bien fondé je citerai l'expérience que j'ai faite sur les conseils de M. Panas.

Sur un lapin je fais une tarsorrhaphie médiane à OD laissant le gauche normal. Dans la même séance j'instille dans les deux yeux la même quantité de collyre aqueux. L'œil protégé n'a pas présenté d'altérations épithéliales de la cornée qui, au contraire, ont été manifestes du côté opposé.

Il résulte de cette expérience que l'exfoliation de l'épithélium cornéen est due à l'exposition à l'air de la cornée et non à une action de la cocaïne. Et si avec le collyre huileux pareille altération ne se produit pas c'est que l'huile intervient en formant à la surface de la cornée une couche protectrice.

C. — L'ACTION DES COLLYRES HUILEUX EST PLUS RAPIDE, PLUS INTENSE ET PLUS PROLONGÉE. — La raison de cette rapidité et de cette prolongation d'action des collyres huileux est dans ce fait que l'huile non miscible aux larmes prend contact immédiatement avec les tissus et que rien ne s'oppose à la persistance de ce contact.

Pour la vérification de cette propriété des collyres huileux le lecteur n'aura qu'à se reporter aux observations et aux expériences.

§ 2. — Conservation des collyres huileux.

A. — LES COLLYRES HUILEUX SONT STABLES. — En prenant pour véhicule des collyres à base d'alcaloïdes, l'huile purifiée et aseptisée comme je l'ai indiqué, j'ai obtenu des produits d'une grande stabilité et qui ont victorieusement résisté à la triple épreuve de l'air, de la lumière et de l'infection.

Au bout de huit mois les collyres de cocaïne et d'ésérine conservés bouchés dans une armoire ou exposés débouchés à l'air gardent leur limpidité et n'offrent pas trace d'altération.

Les collyres d'ésérine en particulier préparés d'après le procédé de Hallot (page 42) ne présentent pas huit et dix mois après, la moindre coloration rouge, indice certain qu'il n'y a pas eu comme dans les solutions aqueuses l'oxydation inévitable, la formation de rubrésérine.

Celui à l'atropine placé dans les mêmes conditions n'est pas altéré non plus. Il est toutefois un peu louche à cause du coefficient de solubilité de l'alcaloïde, ce léger trouble disparaissant si l'on a soin de réchauffer la solution.

B. — LES COLLYRES HUILEUX SONT ASEPTIQUES. — Lloyd Owen de Birmingham (1) et J. Andrews (2) en proposant le premier l'huile de ricin, le second l'huile d'olives ne paraissent pas s'être doutés qu'aux autres avantages elles joignent celui d'offrir une grande résistance au développement des germes atmosphériques. Exceptionnellement elles permettent, il est vrai, l'évolution de certains microorganismes des champignons surtout, mais cette évolution se fait avec une très grande lenteur ainsi que l'a démontré depuis longtemps déjà Van Tieghem (3) et comme le confirment les expériences plus récentes de Mohline et Loir (4) sur les ferments figurés de l'huile d'olives.

(1) LLOYD OWEN, *loc. cit.*

(2) J. ANDREWS, *loc. cit.*

(3) VAN TIEGHEM, Sur la végétation dans l'huile, *Soc. botanique de France*, 1880, t. 27, p. 355.

MOLHINE et LOIR, Le Rancissement de l'huile d'olives, *Rev. scient.*, 1^{er} janvier 1898, p. 26.

Mais l'huile d'olives, l'huile d'arachide stérilisées ou tenant en solution des principes actifs ne fournissent pas un milieu favorable à la vie des germes de l'air.

J'ai pu me rendre compte de ce fait intéressant par une observation prolongée faite sous le contrôle de M. le professeur Panas.

Mon observation a porté sur l'huile stérilisée et sur des solutions huileuses au centième de cocaïne, d'atropine et d'ésérine préparées suivant la méthode que j'ai indiquée plus haut, et réparties dans trois séries de flacons soumises à des conditions différentes.

La première série de flacons, flacons ordinaires venus de la pharmacie, contenaient ma provision de solutions ; ils étaient bouchés avec des bouchons de verre et enfermés dans une armoire du laboratoire. Je les débouchais de temps en temps pour verser une partie de leur contenu à mesure de mes besoins et les rebouchais simplement sans aucune précaution.

La deuxième série était représentée par de petits flacons compte-gouttes qui servaient à mes expériences journalières sur les animaux et sur l'homme ; ils étaient par conséquent débouchés à chaque instant et infiniment plus exposés au contact de l'air que les premiers. J'ajouterai que les compte-gouttes ne pouvaient pas ne pas effleurer bien souvent au cours des expériences au moins les cils de mes sujets. De parti pris je n'y prenais pas garde et je remplaçais les compte-gouttes dans leurs flacons respectifs, sans avoir soin même de les flamber.

Enfin, la troisième série comportait des flacons à large ouverture, contenant les mêmes solutions que ceux des

deux premières séries, et laissés débouchés pendant plusieurs semaines sur les tables du laboratoire.

Le contenu des premiers flacons et celui même des flacons compte-gouttes malgré les conditions nombreuses de contamination sont toujours restés limpides n'offrant au bout de huit mois aucun trouble appréciable.

Je dois cependant dire que dans les collyres à l'atropine, j'ai vu se produire un léger trouble. Il était dû vraisemblablement à l'excès d'atropine, car il me suffisait de chauffer légèrement pour le voir se dissiper aussitôt.

L'examen au microscope m'a donné pour tous des résultats négatifs. Par plusieurs ensemencements sur les divers milieux habituellement employés (gélatine, agar, bouillon, carotte, pomme de terre), je n'ai obtenu aucune culture : Sur les conseils de mon ami M. Artault, j'ai voulu pousser plus loin mes investigations. N'était-il pas à craindre, en effet, que par sa viscosité même, l'huile put continuer à enrober les germes sur les nouveaux milieux et s'opposer ainsi à leur développement ?

Aussi, ai-je fait des cultures sur Raulin dans lequel il se fait une légère saponification de l'huile qui peut mettre en liberté les microbes ou les champignons. Pour faciliter encore cette saponification, j'ai ajouté un alcalin, fût-ce même le carbonate de soude en solution, à la gouttelette d'huile ensemencée sur agar, gélatine, etc.

Les unes et les autres sont toujours restées stériles.

Pour les flacons que j'ai laissés exposer d'une façon permanente aux poussières de l'air pendant environ deux mois, j'y ai vu se produire un dépôt granuleux que j'ai eu à cœur d'examiner minutieusement. Ce dépôt granuleux était

formé de toutes les poussières de l'air et de spores non germées et n'avait pas troublé la limpidité générale des solutions.

Des ensemencements faits avec tout le soin que j'ai signalé sont restés aussi stériles.

En résumé les collyres huileux se conservent, on le voit, indéfiniment et résistent longtemps aux contaminations de l'air sans qu'il soit besoin de prendre de précautions spéciales. On a vu dans un des chapitres précédents (page 11) combien est moins grande la sécurité donnée par les collyres aqueux. Il n'est donc pas téméraire d'affirmer que les collyres huileux sont aseptiques.

CÔNCLUSIONS

De tout ce qui précède je crois pouvoir tirer les conclusions suivantes :

I. — Les collyres aqueux sont d'un emploi malaisé et difficile ;

L'application des collyres huileux est facile ;

II. — L'instillation des collyres aqueux provoque un larmolement considérable et le spasme de l'orbiculaire des paupières ;

L'application des collyres huileux ne produit ni le larmolement ni le spasme de l'orbiculaire ;

III. — Les collyres aqueux s'altèrent rapidement ;

Les collyres huileux sont stables ; le collyre huileux à l'ésérine en particulier ne se transforme pas en rubrésérine ;

IV. — Les collyres aqueux sont septiques employés comme ils le sont généralement ;

Les collyres huileux sont toujours aseptiques ;

V. — L'action des collyres huileux est plus sûre, plus rapide, plus intense et plus prolongée ;

VI. — Le collyre huileux de cocaïne ne produit pas l'exfoliation de l'épithélium ;

Il me semble donc pour toutes ces raisons que les collyres huileux sont appelés à remplacer avantageusement les collyres aqueux et les pommades à la vaseline.

Vu :

Le Président de la thèse,

PANAS.

Vu :

Le Doyen,

P BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Abadie (Ch.).** — *Maladie des yeux*, vol. I, p. 153.
- Andouard.** — *Eléments de pharmacie*, p. 351.
- Andrews (J.).** — Olive oil as a menstruum for dissolving cocaine and atropine for application to the eye. *American opht Soc.*, Newcastle, 15 et 16 july 1885.
- Armaignac.** — *Congrès franç. d'opht.*, XII^e session tenue à Paris, 7 au 10 mai 1894.
- Baillon (H.).** — *Traité de botanique médicale cryptogamique*. Paris, 1889, p. 244.
- Barnouvin (H.).** — *Organismes des hydrolats et des solutés*. Paris, 1896.
- Berger.** — *Soc. fr. d'opht.*, XII^e session. Paris, 1894.
- Bignon.** — Sur les solutions de cocaïne dans la vaseline liquide médicamenteuse. *Bull. gén. de therap.*, 1887, p. 447.
- Birnbacher** (de Grætz). — Ueber die Anwendung der sterilisation durch hitze auf die oculitische aseptis. *Centralblatt für praktische augenheilkunde*, aug. 1885.
- Bombelon.** — *Pharm. Rundschau*, 1886, p. 112.
- Boucheron.** — *Soc. d'opht. de Paris*. Séance du 7 février 1893.
- Boitto de Porto Alegre.** — Quelques considérations sur l'action de l'atropine et de l'ésérine sur la conjonctive oculaire. *Union médicale*, 1^{er} juillet 1886, p. 3.
- Cap et Garot.** — *Journal de pharmacie*, 3^e série, t. XXVI et XXIX.
- Chevallereau.** — *France médicale*, 1879, p. 700.
- Charras (Moïse).** — *Pharmacopée royale et galénique*, 1753, t. I, p. 371.
- Chibret.** — De la suppression des collyres liquides. *Archives d'ophtalm.*, 1881, p. 302.
- Collins.** — Atropine irritation. *Royal London Opht. Hosp. Reports*, 1888, p. 173.
- Debout.** — Du glycérolé d'amidon comme excipient des pommades et spécialement des préparations destinées au traitement des maladies des yeux. *Bulletin gén. de thérapeutique*, 1862, p. 19.
- Delacour.** — Des injections huileuses de biiodure de mercure. *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, 7 juin 1893.
- Demarquay.** — *De la glycérine et de ses applications à la chirurgie et à la médecine*. Paris, 1863.

- Deschamps.** — De la glycérine au point de vue de la pharmacologie et de la thérapeutique. *Bulletin gén. de therap.*, 1863, p. 352.
- Duquesnel.** — Sur le bromhydrate d'ésérine. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1875, p. 48.
- Emmert (Emil).** — Vaseline als salbens constituents. *Corr. Bl. f. Schweiz. Aerzt.*, 1878, p. 532.
- Fano.** — Les quatre principaux collyres usités dans le traitement des affections oculaires. *Revue de therap. medico-chirurgicale*, 1874, p. 441.
- Franke.** — Ueber infection und desinfection von augentropf wassern. *Arch. f. Opht.*, Leipsig, 1891, p. 92.
- Galezowsky.** — De l'action de l'ésérine et de la pilocarpine sur l'œil. *Recueil d'opht.*, 1879, p. 155.
- De l'action comparative de l'ésérine et de la pilocarpine dans les affections oculaires. *Recueil d'opht.*, 1883, p. 267.
- Vaseline pour les pommades oculaires. *Rec. d'opht.*, 1877, p. 362.
- Garot et Cap.** — *Journal de pharmacie*, 3^e série, t. XXVI et XXIX.
- Green.** — Castor oil as a menstruum for dissolving atropine for application to the eye. *American opht. Soc.*, Newport, July 1875.
- Gioppi** (de Padoue). — *Giornale d'oftalmologie italiano*, 1869.
- Haltenhoff.** — XII^e Congrès de la Soc. d'ophtalmologie, 1894.
- Homberger.** — *American journ. of Ophth.*, 1865.
- Jeannel.** — Article Huiles du *Dict. de méd. et chir.*
- Kroemer.** — Des solutions antiseptiques d'atropine et d'ésérine. *Corr. Blatt. f. Schweiz Aerzte*, 1881.
- Lawson.** — *Royal London opht. Hosp. Reports*, vol. VI, 1871, p. 120.
- Lloyd Owen** (de Birmingham). — Atropised castor oil as an application in some corneal affections. *British med. Journal*, 1873, VI, p. 536.
- Manquat.** — *Traité élémentaire de thérapeutique de matière médicale*, etc. Paris, 1894, p. 639.
- Mohline et Loir.** — Le rancissement de l'huile d'olives. *Revue scient.*, 1^{er} janvier 1898, p. 26.
- Nocard et Roux.** — Sur la culture du bacille de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, p. 20.
- Oribase.** — *Des collyres*, t. II, p. 437.
- Pagnini.** — *Soc. italienne d'opht.*, Venise, 26 et 29 août 1895.
- Panas.** — *Leçons orales*, 1882.
- Parinaud.** — *Soc. fr. d'opht.*, Séances du 7 au 10 mai 1887.
- XII^e Congrès franç. d'opht., Paris, 7 au 10 mai 1894.
- Pergens.** — De l'emploi des collyres aseptiques. *Ann. d'oculistique*, 1891, p. 417.
- Renon (J.).** — *Les œuvres pharmaceutiques*, 1637, p. 103.

- Réveil.** — Des collyres secs gradués. *Bulletin gén. de thérapeutique*, 1863, p. 268.
- Roubinsky.** — De l'emploi des collyres antiseptiques d'atropine et d'ésérine. *Wratchebny Wedomosty*, 27 mai 1882.
- Roux et Nocard.** — Sur la culture du bacille de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, p. 20.
- Saltler.** — *Annali di ottalmologia*, XVII, 1889, p. 531.
- Seely.** — Vaseline as a vehicle for eye salves. *The Cincinnati Lancet et clinic*, september 1878, p. 172.
- Sichel.** — Remarques pratiques sur l'abus de l'atropine comme collyre et sur un mode vicieux d'application des collyres en général. *Ann. d'oculistique de Bruxelles*, 1868, p. 161.
- Siméon Snell.** — *Ophthalmic Review*, vol. I, p. 340.
- Stoeber.** — Note sur l'usage des collyres. *Annales d'oculistique*, 1845, p. 34.
- Streatfeild.** — Sur un nouveau collyre sec la gélatine médicamenteuse. *Bull. gén. de thérapeutique*, 1864, p. 178.
— On the use of atropine paper. *The royal London opht. Hosp. Reports*, January 1862, p. 310.
- Stroscheim.** — *Albrecht von Grafe's Archiv. für ophtalm.*, t. XXXVII, 1892.
- Tichborne.** — Le salicylate d'atropine. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1879, XXIX, p. 439.
- Truc et Valude.** — *Eléments d'ophtalmologie*, 1896, t. II, p. 428.
- Van Tieghem.** — Sur la végétation dans l'huile. *Soc. botanique de France*, 1880, t. 27, p. 353.
- Vignes.** — *Soc. d'opht. de Paris*, Séance du 7 février 1893.
- Wecker.** — De la suppression partielle des collyres. *XII^e Congrès de la Soc. franç. d'opht.*, 1894.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	Pages 5
-----------------------	------------

PREMIÈRE PARTIE

DES COLLYRES AQUEUX.

CHAPITRE I. — Inconvénients des collyres aqueux	8
I. Inconvénients relatifs à leur application	8
II. Inconvénients relatifs à leur conservation ou altération des collyres.	11
CHAPITRE II. — Moyens proposés pour remédier aux inconvénients des collyres aqueux. . . .	20
I. Des moyens de remédier aux inconvénients relatifs à leur application	20
II. Conservation des collyres	27

DEUXIÈME PARTIE

DES COLLYRES HUILEUX.

Aperçu historique	33
I. Action des huiles sur la conjonctive oculo-palpébrale . . .	35
II. Choix de l'huile	39
III. Stérilisation de l'huile	40
IV. Des solutions huileuses	41
CHAPITRE II. — Action comparée des collyres huileux et aqueux.	43
I. Expérimentation	43
II. Application à l'homme.	56
CHAPITRE III. — Avantages des collyres huileux.	61
I. Application des collyres huileux	62
II. Conservation des collyres huileux.	64
CONCLUSIONS	69
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	71

Imp. G. Saint-Aubin et Thevenot. — J. Thevenot, successeur, Saint-Dizier
